Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zakład Patomorfologii Ogólnej

Kierownik zakładu: prof. dr hab. Andrzej Kemona

dr n. med. Anna Pryczynicz

AUTOREFERAT

Białystok 2016

1. Imię i Nazwisko.

Anna Pryczynicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 2006 r. – diagnosta laboratoryjny (wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Akademia Medyczna w Białymstoku)

- 2010 r. – doktor nauk medycznych (Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku) Tytuł rozprawy doktorskiej: Markery proliferacji i apoptozy w raku jelita grubego. Promotor: prof. dr hab. Andrzej Kemona.

- 2013 r. – studia podyplomowe „Zarządzanie badaniami naukowymi i pracami rozwojowymi" (Wyższa Szkoła Ekonomiczna w Białymstoku) Praca dyplomowa pt.: „Fundusze Unii Europejskiej – nowa perspektywa finansowa"

- od 2012 r. – w trakcie specjalizacji w dziedzinie Zdrowie Publiczne

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

- 2007-2009 – wolontariusz w Zakładzie Biologii Molekularnej Akademii Medycznej w Białymstoku
- 2010-2015 – asystent w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- od 2015 r. – adiunkt w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

„Badania roli białek apoptotycznych, kinazy tyrozynowej, adhezyjnych i metaloproteinaz w przerzutowaniu raków przewodu pokarmowego."

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. **Pryczynicz A**, Guzińska-Ustymowicz K, Kemona A. Fas/FasL expression in colorectal cancer. An immunohistochemical study. Folia Histochem Cytobiol. 2010, 48: 425-429.
   Udział własny 90%: koncepcja pracy, wykonanie części laboratoryjnej, opracowanie wyników, analiza statystyczna, przygotowanie manuskryptu.
   Impact Factor ISI – 0,902 , punktacja MNiSW – 13

2. **Pryczynicz A,** Gryko M, Niewiarowska K, Cepowicz D, Ustymowicz M, Kemona A, Guzińska-Ustymowicz K. Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014, 20: 1305-1310.
   Udział własny 70%: koncepcja pracy, wykonanie części laboratoryjnej, opracowanie wyników, analiza statystyczna, przygotowanie manuskryptu.
   Impact Factor ISI – 2,369 , punktacja MNiSW – 25

3. **Pryczynicz A,** Guzińska-Ustymowicz K, Chang XJ, Kiśluk J, Kemona A. PTP4A3 (PRL-3) expression correlate with lymphatic metastases in gastric cancer. Folia Histochem Cytobiol. 2010, 48: 632-636.
   Udział własny 80%: koncepcja pracy, wykonanie części laboratoryjnej, opracowanie wyników, analiza statystyczna, przygotowanie manuskryptu.
   Impact Factor ISI – 0,902 , punktacja MNiSW – 13

4. **Pryczynicz A,** Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Cepowicz D, Kemona A. PRL-3 and E-cadherin show mutual interactions and participate in lymph node metastasis formation in gastrin cancer. Tumor Biol. 2014, 35: 6587-6592.
   Udział własny 70%: koncepcja pracy, wykonanie części laboratoryjnej, opracowanie wyników, analiza statystyczna, przygotowanie manuskryptu.
   Impact Factor ISI – 3,611 , punktacja MNiSW – 25

5. **Pryczynicz A,** Gryko M, Niewiarowska K, Dymicka-Piekarska V, Ustymowicz M, Hawryluk M, CepowiczD, Borsuk A, Kemona A, Famulski W, Guzinska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression of MMP-7 protein and its serum level in colorectal cancer. Folia Histochem Cytobiol. 2013, 51: 206-212.
   Udział własny 50%: koncepcja pracy, wykonanie immunohistochemicznej części laboratoryjnej, opracowanie wyników, analiza statystyczna, przygotowanie manuskryptu.
   Impact Factor ISI – 1,000 , punktacja MNiSW – 15

Całkowity Impact Factor ISI powyższych prac: 8.784

Całkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 91

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Cykl 5 prac składających się na rozprawę habilitacyjną pt.: „Badania roli białek apoptotycznych, kinazy tyrozynowej, adhezyjnych i metaloproteinaz w przerzutowaniu raków przewodu pokarmowego" stanowi najbardziej interesujące i najważniejsze doniesienia w zakresie czynników biorących udział w procesach przerzutowania raków jelita grubego i żołądka.

Rak jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) oraz rak żołądka zaliczane są do najczęściej występujących nowotworów przewodu pokarmowego. W strukturze zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce zajmują odpowiednio 3 i 5 miejsce u mężczyzn, oraz 2 i 9 u kobiet. Rak jelita grubego jest 2 przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 3 u kobiet. Rak żołądka natomiast, jest w Polsce 4 pod względem umieralności nowotworem złośliwym u mężczyzn i 6 u kobiet. Zaawansowanie nowotworu jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym, a raki jelita grubego i żołądka często przerzutują do najbliższych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Zdolność komórek nowotworowych do rozsiewu z pierwotnego guza do węzłów chłonnych, oraz do najbliższych i odległych tkanek i narządów jest bardzo istotną cechą nowotworów złośliwych a także główną przyczyną niepowodzeń w leczeniu. Powstawanie przerzutów jest procesem złożonym, wielostopniowym, obejmującym proteolizę podścieliska, ruchliwość i migrację komórek, proliferację i angiogenezę. Komórki nowotworowe po uwolnieniu z guza pierwotnego muszą

dokonać inwazji otaczających tkanek, wniknąć do naczyń chłonnych lub krwionośnych, następnie migrować przez ściany naczyń do otaczających tkanek, gdzie w końcu osiedlają się, namnażają i indukują angiogenezę, tworząc ogniska przerzutowe. Wczesne wykrycie przerzutów daje duże szanse na wyleczenie. To właśnie stopień zaawansowania pTNM jest kluczowym czynnikiem mającym największe znaczenie w procesie leczenia chorych z rakiem jelita grubego i rakiem żołądka, dlatego podjęłam intensywne badania nad markerami biorącymi udział w przerzutowaniu tych guzów.

Jednym z ważniejszych etapów moich badań były prace dotyczące apoptozy komórek nowotworowych. Apoptoza jest procesem zaprogramowanej, samobójczej śmierci komórki przebiegającym zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych. Proces ten odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu liczby komórek w trakcie embriogenezy, a także pozwala usunąć komórki uszkodzone. Apoptoza może przebiegać drogą mitochondrialną (wewnątrzkomórkowo) lub pozamitochondrialną (zewnątrzkomórkową) i rozpoczyna się, gdy zaczynają przeważać sygnały indukujące proces śmierci komórki nad sygnałami utrzymującymi ją przy życiu. Jednym z sygnałów aktywujących szlak pozamitochondrialny jest wiązanie się cząsteczki FasL do specyficznego receptora Fas znajdującego się na powierzchni komórki. Układ Fas odpowiedzialny jest za apoptozę indukowaną przez cytotoksyczne limfocyty T i odgrywa niezwykle ważną rolę w utrzymaniu homeostazy immunologicznej. W nowotworach proces ten jest zaburzony, ponieważ komórki nowotworowe przeciwdziałają apoptozie. Literatura opisuje udział tych białek między innymi w takich nowotworach jak rak piersi, płuc, przełyku czy żołądka. Dlatego też, celem moich badań w publikacji nr 1 (*Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kemona A. Fas/FasL expression in colorectal cancer. An immunohistochemical study. Folia Histochem Cytobiol. 48: 425-429, 2010*) była ocena ekspresji białka FasL i receptora Fas w raku jelita grubego oraz zbadanie zależności pomiędzy ekspresją tych białek a wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi. W badaniach własnych zaobserwowałam wyraźny wzrost ekspresji białka FasL i spadek receptora Fas w komórkach nowotworowych jelita grubego w porównaniu do prawidłowych komórek gruczołowych jelita. Niska ekspresja receptora Fas w komórkach rakowych może sugerować, że szlak Fas/FasL indukujący apoptozę w tych komórkach został zredukowany lub wyeliminowany. Co najważniejsze, w niniejszych badaniach wykazałam, iż występowanie zatorów z komórek rakowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych u pacjentów wiąże się z silną ekspresją białka FasL. Może to wskazywać na udział tego białka we wczesnych etapach progresji nowotworu. Co więcej,

zaobserwowałam obecność Fas/FasL pozytywnych limfocytów w raku jelita grubego. Ich występowanie w okolicy nacieku nowotworowego oraz obecność tak wysokiej ekspresji FasL w komórkach nowotworowych tłumaczą mechanizm obrony komórek rakowych przed anty-nowotworowymi komórkami immunologicznymi. Niewątpliwie białka Fas i FasL mogłyby stać się dobrymi czynnikami terapeutycznymi w raku jelita grubego gdyż ich ekspresja wyraźnie różni się w nabłonku prawidłowym jelita i w komórkach nowotworowych oraz znany jest mechanizm ucieczki komórek nowotworowych od śmierci właśnie dzięki zaburzeniom w szlaku Fas/FasL indukującego apoptozę.

Szlak wewnątrzkomórkowy apoptozy regulowany jest przez rodzinę białek Bcl-2, które kontrolują uwalnianie cytochromu c z mitochondrium. Rodzina białek Bcl-2 dzieli się na dwie grupy: indukujące (proapoptotyczne: Bax, Bak, Bid, Bad, Bok) oraz hamujące apoptozę (antyapoptotyczne: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w). Mechanizm indukcji apoptozy zależy od stosunku ilościowego białek pro- i antyapoptotycznych. Głównymi białkami hamującymi są antyapoptotyczne białka Bcl-2 i Bcl-xL. Badania wielu naukowców zademonstrowały stopniowy wzrost ekspresji białka antyapoptotycznego Bcl-2 w sekwencji gruczolak-gruczolakorak. Inne badania pokazały, iż ekspresja Bcl-2 wzrasta jedynie we wczesnych etapach karcynogenezy, następnie spada w późnych stadiach zaawansowania nowotworu. Oprócz Bcl-2, również nadekspresja antyapoptotycznego Bcl-xL prowadzi do ochrony komórek nowotworowych przed śmiercią. Natomiast białko Bax będące promotorem śmierci komórki jest inaktywowane w komórkach nowotworowych. Według badań aż 50% raków jelita grubego posiada mutacje genu *BAX*, co wiąże się ze spadkiem indeksu apoptotycznego w komórkach nowotworowych. Ponadto istotny w regulacji apoptozy jest stosunek białka Bcl-xL do Bax, który w prawidłowym nabłonku błony śluzowej jelita jest obniżony. W gruczolakorakach ekspresja Bcl-xL wzrasta, natomiast Bax, a także Bak maleje, co wiąże się z ucieczką komórek nowotworowych przed śmiercią. Dlatego podjęłam badania opisane w pracy nr 2 (*Pryczynicz A, Gryko M, Niewiarowska K, Cepowicz D, Ustymowicz M, Kemona A, Guzińska-Ustymowicz K. Bax protein may influence the invasion of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014, 20: 1305-1310.),* których celem była ocena ekspresji białek Bcl-xL, Bak i Bax w korelacji z wybranymi parametrami kliniczno-histopatologicznymi w tym z frontem inwazji raka jelita grubego. Z moich obserwacji wynikało, iż większa liczba pacjentów wykazuje pozytywną ekspresję białka antyapoptotycznego Bcl-xL, niż białek proapoptotycznych Bax i Bak. Jak wiadomo białko Bcl-xL może tworzyć heterodimery z białkami Bak i Bax zapobiegając ich oligomeryzacji, a tym samym wstrzymywać apoptozę.

Silna nadekspresja białek antyapoptotycznych ma więc szczególny udział w kancerogenezie raka jelita grubego. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach, dodatnia ekspresja białka Bcl-xL korelowała z dodatnią ekspresją białka Bak, ale brak było podobnej zależności w przypadku białka Bax, co wskazywało na większy udział białka Bcl-xL w hamowaniu proapoptotycznego białka Bak ale nie Bax. Zaobserwowałam również, że niska ekspresja białek Bax i Bak wiąże się z lokalizacją guza w odbytnicy, co może świadczyć o zwiększonej częstości zachorowań na raka jelita grubego w tej lokalizacji. Co najistotniejsze, pozytywna ekspresja białka Bax („uciekającego" spod kontroli Bcl-xL) korelowała z obecnością nacieku komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych i limfatycznych. Białko Bax zdaje się więc, odgrywać bardzo istotną rolę w rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych raka jelita grubego i może świadczyć o udziale tego białka we wczesnych etapach progresji raka jelita grubego.

Proces przerzutowania poprzedza utrata adhezji komórek nowotworowych i nabywania przez nie zdolności do migracji. Komórki nowotworowe tracą zdolność przylegania międzykomórkowego, dzięki czemu mogą przemieszczać się poza obszar guza pierwotnego do naczyń limfatycznych tworząc przerzuty w węzłach chłonnych lub do naczyń krwionośnych tworząc przerzuty odległe. Jednym z czynników odpowiedzialnych za ten proces wydaje się być białko PRL-3. Należy ono do rodziny białek fosfatazy tyrozynowej (PTP), enzymów, które biorą udział w jednej z najważniejszych dla komórki reakcji - defosforylacji reszt tyrozynowych, wpływającą na aktywację bądź inaktywację enzymów. Liczne badania nad jego rolą pozwoliły ustalić, że PRL-3 poza słabo zbadaną rolą fizjologiczną bierze również udział w nowotworzeniu. Szczególnymi procesami, w które białko PRL-3 jest zaangażowane to przebudowa cytoszkieletu, regulacja adhezji i cyklu komórkowego komórek nowotworowych oraz transformacja nabłonkowo-mezenchymalna. Poprzez te mechanizmy białko PRL-3 bierze udział w inwazji, migracji, przerzutowaniu komórek nowotworowych i angiogenezie. Badania dowodzą też, że PRL-3 istotną rolę odgrywa zwłaszcza w raku jelita grubego, poza tym w raku żołądka, piersi, jajników. Badania te wskazują na bardzo istotny udział białka PRL-3 w procesie angiogenezy i przerzutowania. Udowodniono, że zwiększona ekspresja PRL-3 koreluje z rozwojem raka i jego zaawansowaniem. Badania nad ekspresją tego białka w raku żołądka podjęłam w publikacji 3 (*Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Chang XJ, Kiśluk J, Kemona A. PTP4A3 (PRL-3) expression correlate with lymphatic metastases in gastric cancer. Folia Histochem Cytobiol. 2010 Dec; 48(4): 632-6*). Wykazałam między innymi, iż typ rozlany raka żołądka (według

mikroskopowej klasyfikacji Laurena) posiadał istotnie większą ekspresję białka PRL-3 w porównaniu z typem jelitowym tego nowotworu. Ponadto zaobserwowałam istotną statystycznie zależność pomiędzy ekspresją białka PRL-3 a klasyfikacją Kubo. Rak śluzowy niskozróżnicowany wykazywał pozytywną ekspresję na białko PRL-3 w 75% przypadków, rak rozlany śluzowokmórkowy w 100%, rak rozlany anaplastyczny w 60%, natomiast inne typy nowotworu wykazywały raczej w większym stopniu brak ekspresji tego białka. Rak rozlany żołądka jest nowotworem często naciekającym całą ścianę żołądka i zwężającym jego światło, rozwija się na znacznym obszarze, jest słabo zróżnicowany histologicznie i częściej daje przerzuty do węzłów chłonnych. Ponadto zaobserwowałam zależność pomiędzy ekspresją białka PRL-3 a niskozróżnicowanym rakiem śluzowym. Wykazałam też istotnie statystyczną zależność pomiędzy obecnością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych a pozytywną ekspresją białka PRL-3 w guzie pierwotnym. Badania te dowodzą, że białko PRL-3 może mieć istotny wpływ na szerzenie się raka żołądka drogą limfatyczną.

Pogłębieniem moich badań nad białkiem PRL-3 była ocena zależności pomiędzy tym białkiem a E-kadheryną, ocena ich ekspresji w tkance nowotworowej oraz prawidłowej błonie śluzowej żołądka a także zbadanie wpływu tych białek na zaawansowanie nowotworu (publikacja nr 4: *Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Cepowicz D, Kemona A. PRL-3 and E-cadherin show mutual interactions and participate in lymph node metastasis formation in gastrin cancer. Tumor Biol. 2014*). PRL-3 i E-kadheryna odgrywają ważną rolę w migracji komórek nowotworowych i EMT (epithelial-mesenchymal transition) - fizjologicznym procesie rozwijających się zarodków, podczas którego komórki nabłonkowe przeistaczają się w komórki mezenchymalne. W podobny sposób komórki rakowe o pochodzeniu nabłonkowym zmieniają się w ruchliwe komórki mezenchymalne. Dochodzi do utraty połączeń międzykomórkowych a komórki rakowe w takiej formie mogą migrować do odległych części organizmu. Po uwolnieniu z guza pierwotnego dokonują inwazji otaczających tkanek, wnikają do naczyń chłonnych lub krwionośnych, następnie migrują przez ściany naczyń do otaczających tkanek, gdzie w końcu osiedlają się, namnażają i indukują angiogenezę. Tam ponownie przekształcają się w komórki nabłonkowe i ściśle do siebie przylegają tworząc guz przerzutowy. Coraz więcej dowodów wskazuje, że nieprawidłowości w adhezji są istotnym czynnikiem generującym inwazyjność komórek nowotworowych. Sądzi się, że zwiększona proliferacja komórek rakowych i inwazja komórek nowotworowych do okolicznych tkanek oraz narządów odległych jest związana z utratą funkcji E-kadheryny. Białko PRL-3 bierze udział w EMT poprzez szlak sygnalizacyjny

związany z E-kadheryną. PRL-3 najprawdopodobniej odgrywa istotną rolę w bezpośrednim hamowaniu ekspresji E-kadheryny. W przedstawionych badaniach pozytywną ekspresję białka PRL-3 obserwowałam u 42.2% przypadków raka żołądka, natomiast nieprawidłową ekspresję E-kadheryny w 38% przypadkach. Wykazałam, iż obecność ekspresji PRL-3 oraz nieprawidłowa ekspresja E-kadheryny wiążą się z typem raka gruczołowego z komponentą śluzową i przerzutami do węzłów chłonnych. PRL-3 i E-kadheryna mają zatem niezwykle istotny wpływ na szerzenie się raka żołądka poprzez przerzutowanie drogą limfatyczną. W badaniach przeanalizowałam też immunohistochemiczną zależność pomiędzy ekspresją PRL-3 i E-kadheryny w raku żołądka i jako pierwsza zaobserwowałam, iż wzrost ekspresji PRL-3 korelował z nieprawidłową ekspresją E-kadheryny, co sugeruje, iż mogą zachodzić pomiędzy nimi interakcje. Przeanalizowałam też czy badane przeze mnie białka mogą być czynnikami prognostycznymi w raku żołądka. Tylko dodatnia ekspresja białka PRL-3 korelowała z krótszym całkowitym przeżyciem pacjentów. Wykazałam, że jest ono niezależnym czynnikiem prognostycznym i z pewnością może być wykorzystane jako cel w terapii tego nowotworu.

Badając proces przerzutowania uwzględniłam również wpływ białek biorących udział w remodelingu tkanek. Jak wiadomo kancerogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem zmierzającym do nadmiernego rozrostu tkanki. Jednak by możliwy był miejscowy rozrost nowotworu musi dojść do przebudowy przestrzeni międzykomórkowej. Degradacja i rozluźnienie podścieliska umożliwia migrację komórek nowotworowych prowadząc do rozsiewu, przechodzenie przez ściany naczyń oraz tworzenie sprzyjających warunków dla powstania przerzutów w odległych miejscach. Przebudowa przestrzeni międzykomórkowej odbywa się przy udziale różnych enzymów trawiących. Jednak główną rolę zdają się tu odgrywać metaloproteinazy, które są intensywnie badane w procesach karcinogenezy. W publikacji nr 5 (*Pryczynicz A, Gryko M, Niewiarowska K, Dymicka-Piekarska V, Ustymowicz M, Hawryluk M, CepowiczD, Borsuk A, Kemona A, Famulski W, Guzinska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression of MMP-7 protein and its serum level in colorectal cancer. Folia Histochem Cytobiol. 51: 206-212, 2013*) za cel badań przyjęłam wykazanie obecności MMP-7 w tkance nowotworowej w korelacji z jej stężeniem w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego oraz analizę tego białka jako potencjalnego markera mogącego mieć zastosowanie w praktyce klinicznej. MMP-7 jest jedną z ważniejszych metaloproteinaz. Fizjologicznie występuje w nabłonku wielu narządów a także w monocytach czy komórkach mezangium. Jej nadekspresja natomiast została

wykryta w różnych rodzajach nowotworów, między innymi raku płuc, prostaty, żołądka a także jelita grubego. MMP-7 ma zdolność aktywacji innych metaloproteinaz (MMP-2 i MMP-9) oddziałujących na przestrzeń zewnątrz komórkową, co wspomaga inwazję komórek nowotworowych. Poza trawieniem podścieliska MMP-7 bierze też udział w innych procesach zaangażowanych w nowotworzenie poprzez rozkład białek powierzchniowych na komórkach. W ten sposób może indukować proliferację, regulować apoptozę, angiogenezę a także ochronę komórek nowotworowych przed układem immunologicznym. W badaniach własnych ekspresja MMP-7 w tkance nowotworowej była znacznie silniejsza w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej jelita. Również stężenie MMP-7 w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego było większe niż u zdrowych osób. Wysoka ekspresja MMP-7 w tkance nowotworowej korelowała jedynie z lokalizacją guza w okrężnicy. Natomiast wyższe stężenie MMP-7 w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego było związane ze starszym wiekiem pacjentów, rozmiarem guza poniżej 5cm, wyższym stopniem w skali Dukes'a a także z obecnością przerzutów do narządów odległych. O ile moje badania immunohistochemiczne nie wydają się wskazywać na metaloproteinazę 7, jako marker związany ze stopniem zaawansowania raka jelita grubego to ocena stężenia tego białka w przedoperacyjnej surowicy, według uzyskanych wyników może być takim wskaźnikiem. Wykazałam, bowiem, iż większe stężenie MMP-7 w surowicy pacjentów wiąże się ze wzrostem stopnia zaawansowania nowotworu w klasyfikacji Dukes'a a także z obecnością przerzutów do narządów odległych. Badania te wskazują na istotność dalszych i obszerniejszych badań nad wykorzystaniem MMP-7, jako markera prognostycznego, a być może również terapeutycznego celu w raku jelita grubego.

Podsumowując, proces przerzutowania gruczolakoraków przewodu pokarmowego jest procesem wieloetapowym i bardzo złożonym, w którym bierze udział wiele białek zaangażowanych między innymi w profilerację i apoptozę komórek nowotworowych, przebudowę cytoszkieletu, regulację adhezji i migracji komórek nowotworowych a także transformację nabłonkowo-mezenchymalną. Ocena związku tych białek z przerzutowaniem jest niezwykle ważna, ze względu na ich potencjał diagnostyczny, jako markerów prognostycznych a także celów terapeutycznych gruczolakoraków przewodu pokarmowego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

A. Dane bibliometryczne

Wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku mój dorobek naukowy stanowi **112** publikacji, w tym artykuły oryginalne to 30 prac, 3 prace poglądowe i 3 prace kazuistyczne (w 64 % prac jestem pierwszym lub drugim autorem). Pozostałe publikacje stanowią 46 zagranicznych i 22 polskich doniesień zjazdowych. Łączna punktacja mojego dorobku to IF = **50.212** oraz punktacja MNiSW = **647**. Liczba cytowań wynosi **208**, a indeks Hirsha = **9** wg bazy Web of Knowledge (stan z dnia 22.04.2016).

B. Tematyka prac badawczych

a) Pozostałe badania dotyczące biologii gruczolakoraków przewodu pokarmowego

W ramach wielu projektów badawczych uczestniczyłam w badaniach nad markerami biorącymi udział w proliferacji, wzroście, migracji i apoptozie komórek nowotworowych a także przebudowie podścieliska, które mogłyby stać się czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi. Białka biorące udział w tych procesach zostały ocenione w nowotworach przewodu pokarmowego: raku żołądka, raku jelita grubego i raku trzustki.

Karcynogeneza jest procesem wielostopniowym zaczynającym się od zaburzonego, niekontrolowanego namnażania komórek. Ich wzrost i rozwój zależy od białek proliferacyjnych, do których należą białka m.in. PCNA, Ki-67 i MCM-2. Dlatego uczestniczyłam w badaniach, w których oceniono ekspresję tych białek w komórkach nowotworowych raka żołądka oraz w przerzutach do okolicznych węzłów chłonnych w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej żołądka a także zbadano zależności ekspresji tych białek z parametrami kliniczno-histopatologicznymi. Wykazano istotnie statystyczny związek pomiędzy ekspresją Ki-67, PCNA i MCM-2 w głównej masie guza a głębokością naciekania ściany żołądka przez komórki nowotworowe oraz z obecnością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych (2.4, 6.6, 6.12). Również w badaniach ekspresji białek Ki-67, PCNA i MCM-2 w raku jelita grubego wykazano ich związek z przerzutowaniem do węzłów chłonnych (2.8, 6.5). W rakach żołądka oceniono również ekspresję białka Fhit, które odgrywa znaczącą rolę w proliferacji komórkowej a także w regulacji apoptozy. Istotną statystycznie zależność wykazano pomiędzy ekspresją białka Fhit w głównej masie guza

a starszym wiekiem pacjentów i lokalizacją guza w 1/3 dolnej części żołądka (2.5, 6.11). Kolejnym białkiem odgrywającym kluczową rolę w procesie regulacji proliferacji komórek, ich różnicowania i apoptozy ocenionym w raku żołądka był receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu, IGF-1R. Zablokowanie aktywności tego receptora prowadzi do zahamowania mitogennej aktywności IGF-1 w komórkach nowotworowych, natomiast wysoka ekspresja IGF-1R na komórkach nowotworowych chroni je przed procesem apoptozy. W badaniach własnych wykazano związek pomiędzy ekspresją białka IGF-1R a wysokozróżnicowanym typem histologicznym raka żołądka a także z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Ponadto białko IGF-1R okazało się być niezależnym czynnikiem predykcyjnym całkowitego przeżycia u pacjentów z rakiem żołądka (2.22).

Istotnym procesem w nowotworzeniu jest również apoptoza, czyli programowana śmierć komórki - najważniejszy proces autodestrukcji komórek, regulowany genetycznie. Poznanie roli i sposobu funkcjonowania białek regulujących apoptozę w nowotworach jest bardzo ważną dziedziną badań. Dlatego celem kolejnych badań była ocena ekspresji białek regulujących apoptozę w rakach przewodu pokarmowego. Jednym z badań była immunohistochemiczna ocena białek p53, Bcl-xL, Bax i Bak (regulujących wewnątrzkomórkowy szlak apoptozy) w raku żołądka. Ekspresja p53 i Bax była znacząco wyższa, natomiast białek Bak i Bcl-xL niższa w komórkach nowotworowych niż w prawidłowej błonie śluzowej żołądka. Wykazano też, że ekspresja białek Bax i Bcl-xL jest znacznie wyższa w rozlanym typie raka żołądka (Lauren II) niż w typie jelitowym. Wysoka ekspresja białka Bax korelowała również ze zmniejszoną ekspresją białek Bak i Bcl-xL. Ponadto wykazano, iż dodatnia ekspresja p53 wiąże się z krótszym całkowitym przeżyciem pacjentów z rakiem żołądka (2.13). Kolejnymi badanymi białkami były Bcl-2 i BID. Wykazano, iż to białko Bcl-2 istotnie koreluje ze stopniem zaawansowania pT3 i pT4 raka żołądka, z typem jelitowym wg klasyfikacji Laurena, z typem owrzodziałym wg klasyfikacji Bormanna a także z przerzutowaniem komórek nowotworowych do okolicznych węzłów chłonnych. Badanie te mogą wskazywać, iż białko Bcl-2 może brać udział w procesie rozwoju raka żołądka, a ponadto jest związane z rozwojem określonego typu nowotworu (2.18). Również z typem różnicowania nowotworu na jelitowy lub rozlany wg klasyfikacji Laurena istotne znaczenie może mieć białko regulujące apoptozę – Kaspaza-8 (2.25). Kaspazę 8 (inicjującą) a także Kaspazę 3 (efektorową), które mają istotne znaczenie w kaskadzie kaspaz wywołujących proces apoptozy, zbadano również w raku przewodowym trzustki. Wyniki tego badania wykazały nieprawidłową inicjację apoptozy komórek nowotworowych w raku trzustki poprzez zmniejszenie ekspresji kaspazy-8, co może prowadzić do zaburzeń

w aktywacji kaspazy-3 efektorowej (2.30). Ponadto zbadano szlak zewnątrzkomórkowej regulacji apoptozy, oceniając ekspresję białek Fas i FasL w raku żołądka. Ekspresja Fas była mniejsza w komórkach raka żołądka niż w zdrowej śluzówce. Ekspresja białka FasL również była znacząco niższa w komórkach nowotworowych niż w prawidłowych cewach gruczołowych. Pozytywna ekspresja FasL i Fas była niższa w mniej zaawansowanych rakach żołądka (pT1, pT2), ale jedynie w przypadku FasL różnica ta była istotna statystycznie. Wyniki tej pracy wydają się potwierdzać teorię wpływu zaburzeń apoptotycznych na poziomie receptora Fas i białka Fas w procesie formowania i wzrostu raka żołądka, co przejawia się w zmianach ekspresji tych białek w raku żołądka w porównaniu z prawidłową błoną śluzową (2.12). Podobnie ocenę białek regulujących apoptozę (Bcl-2, Bcl-xL, Bak, Bax, prokaspaza-3) przeprowadzono w komórkach nowotworowych raka jelita grubego. Wykazano, iż głównie spadek ekspresji białka Bcl-2 odgrywa znaczącą rolę w ucieczce komórek nowotworowych przez zaprogramowaną śmiercią komórkową (2.23). Ponadto ekspresja białka Bcl-2 rośnie wraz ze wzrostem ekspresji białek proliferacyjnych PCNA, Ki-67, MCM-2 w raku jelita grubego, co powoduje dalszy postęp nowotworu (2.8, 6.10). Dlatego też ważną rolę w procesie kancerogenezy odgrywa zachwianie równowagi pomiędzy proliferacją komórkową a apoptozą. Badania związane z białkami apoptotycznymi w raku trzustki pokazały natomiast, korelację ekspresji białek Bax i Bcl-xL z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (2.7). Ostatnim z badanych białek biorących udział w apoptozie a także w regulacji odczynu zapalnego było GDF-15 należące do rodziny transformującego czynnika wzrostu β (TGFβ). Oceniona została ekspresja GDF-15 w tkance oraz jego stężenie w surowicy chorych na raka jelita grubego. Zaobserwowano, iż wysokie stężenie GDF-15 w surowicy wiązało się z wielkością guza i obecnością przerzutów odległych. Po dokładniejszych badaniach, GDF-15 może stać się w przyszłości markerem prognostycznym u chorych z przerzutami raka jelita grubego (2.31).

Kolejnym kierunkiem badań w kancerogenezie gruczolakoraków przewodu pokarmowego były białka z rodziny naskórkowego czynnika wzrostu (EGF, EGFR i c-erbB-2). Pierwsze badania ekspresji tych białek dotyczyły raka przewodowego trzustki. Nadekspresja EGF i EGFR wiązała się znacząco z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych jak i przerzutów odległych, co wskazywało na ich udział w szerzeniu się tego nowotworu (2.2). Ponadto wykazałam, że białka te mogą kooperować z białkami regulującymi apoptozę (Bcl-xL i Bax) prowadząc do rozsiewu komórek nowotworowych (2.7, 6.9). W przypadku raka żołądka próbowałam określić związek EGF, EGFR i c-erbB-2

z zakażeniem H.pylori, jednak badania nie potwierdziły związku pomiędzy infekcją tym drobnoustrojem a ekspresją białek naskórkowego czynnika wzrostu (2.6, 6.2, 6.18).

Jednym z tematów odnośnie procesów rozwoju nowotworu była adhezja komórkowa, za którą odpowiedzialne są białka z rodziny kadheryn i katenin pośredniczące w oddziaływaniach międzykomórkowych. W raku żołądka oznaczono ekspresję E-kadheryny oraz α-, β-, i γ-kateniny. Wykazano, iż E-kadheryna wiąże się z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych oraz czasem pooperacyjnego przeżycia pacjentów, β-katenina z głębokością nacieku nowotworowego oraz przerzutami do węzłów chłonnych a α-katenina ze stopniem zróżnicowania histologicznego i typem raka wg klasyfikacji Laurena. Zasugerowano więc, iż zaburzenia kompleksu E-kadheryna – kateniny są czynnikiem indukującym proces przerzutowania i progresji raka żołądka (2.9, 6.4). W przypadku podobnych badań w raku trzustki, również zaobserwowano istotne nieprawidłowości w ekspresji tych białek w tkance nowotworowej, jednak nie korelowały one z parametrami kliniczno-histopatologicznymi (2.10).

Najistotniejsze badania biologii raka żołądka i raka jelita grubego dotyczą białka PRL-3. Procesami, w które białko PRL-3 jest zaangażowane to przebudowa cytoszkieletu, regulacja adhezji i cyklu komórkowego komórek nowotworowych oraz transformacja nabłonkowo-mezenchymalna. Poprzez te mechanizmy białko PRL-3 bierze udział w inwazji, migracji, przerzutowaniu komórek nowotworowych i angiogenezie. Udowodniono, że zwiększona ekspresja PRL-3 koreluje z rozwojem raka i jego zaawansowaniem. O ile ekspresja PRL-3 w guzach różnych nowotworów wzrasta w różnym stopniu, to w przerzutach tych nowotworów czy do węzłów chłonnych czy do narządów odległych w większości badań jest bardzo wysoka. Nadekspresja białka PRL-3 związana jest głównie z procesem przerzutowania (3.1). Pierwsze badania własne w raku jelita grubego wykazały pozytywną ekspresję białka PRL-3 w głównej masie guza w 18,4% przypadkach, natomiast w przerzutowych węzłach chłonnych w 100% przypadków. Analiza statystyczna nie wykazała związku pomiędzy ekspresją białka PRL-3 w głównej masie guza a parametrami klinicznymi. Badania wskazują jednak, iż ma ono związek z procesem przerzutowania raka jelita grubego do okolicznych węzłów chłonnych (2.3). W kolejnej pracy przeanalizowano zmiany ekspresji białka PRL-3 z podziałem na główną masę guza, pączki (pojedyncze lub małe grupy inwazyjnych komórek nowotworowych we froncie guza, które naciekają desmoplastyczne podścielisko), front inwazji oraz w przerzutach raka jelita grubego do węzłów chłonnych i narządów odległych. Białko PRL-3 w głównej masie guza było obecne u 36,9% badanych, we froncie inwazji guza u 64,3% pacjentów, w pączkach frontu

inwazji była pozytywna aż u 81,4% pacjentów. Ponadto ekspresja białka PRL-3 była dodatnia w 100% przerzutów do węzłów chłonnych, w 100% przerzutów do wątroby i w 97,1% przerzutów do płuc. Ponadto wykazano korelację ekspresji białka PRL-3 w pączkach frontu inwazji a inwazją naczyniową przez komórki nowotworowe. Badania te mogą sugerować udział białka PRL-3 jako markera obecności przerzutowania raka jelita grubego do węzłów chłonnych jak i narządów odległych, niezależnego od innych parametrów kliniczno-histopatologicznych (2.11, 6.47). W dalszych badaniach podjęto próbę wykrycia obecności białka PRL-3 pozakomórkowo, w surowicy. O ile wykazano obecność białka PRL-3 w surowicy krwi pacjentów z rakiem jelita grubego to nie istniała istotna różnica w porównaniu z ilością tego białka w surowicy pacjentów zdrowych. Nie wykazano również istotnych zależności pomiędzy ilością białka PRL-3 a paramterami kliniczno patologicznymi z wyjątkiem rozmiaru guza. Przy obecności guzów nowotworowych o wymiarach powyżej 5cm zaobserwowano wzrost ilości PRL-3 w surowicy (2.16). Przeanalizowano także ekspresję tego białka w raku gruczołowym rozwijającym się w innej lokalizacji, mianowicie w raku trzonu macicy i wykazano, że ekspresja PRL-3 wiąże się ze stopniem złośliwości histologicznej nowotworu a także stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu (2.15).

Równie ważnym, które podjęłam w pracach badawczych jest proces trawienia podścieliska przez białka z rodziny metaloproteinaz. Wykazałam, że istotne znaczenie prognostyczne w raku trzustki ma metaloproteinaza 9, która wiąże się z źle rokującym typem raka z komponentą śluzową a także obecnością przerzutów do węzłów chłonnych jak i do narządów odległych (2.1, 6.3). W raku żołądka natomiast takim markerem może być inhibitor metaloproteinaz TIMP-2, który wiąże się z przerzutowaniem do węzłów chłonnych oraz białko MMP-2, które oznaczane w surowicy pacjentów może być niezależnym czynnikiem prognostycznym (2.14). Również w raku jelita grubego istotne znaczenie mają białka MMP-2, TIMP-2 oraz TIMP-1. Immunoreaktywność białka MMP-2 w komórkach zapalnych towarzyszących nowotworowi ma związek z obecnością przerzutów do narządów odległych, natomiast białka TIMP-2 wiąże się z wielkością guza, naciekaniem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów odległych. Ponadto ocena ekspresji MMP-2 w tkance nowotworowej może być istotnym czynnikiem prognostycznym (2.20). Nie stwierdziłam jednak klinicznej użyteczności oceny poziomu stężenia MMP-2 i TIMP-2 w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego (2.26). Natomiast wysoki poziom białka TIMP-1 w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego wiąże się z lokalizacją guza w okrężnicy oraz niskozróżnicowanym typem histologicznym guza, co wskazuje na udział tego białka w nowotworzeniu, ale może być także przydatnym markerem w diagnostyce tego nowotworu (2.24). W badaniach skupiono

się także na kolagenie IV, który jest podstawowym składnikiem błon podstawnych i pełni zasadniczą rolę w integralności tkanek łącznych. Ekspresję kolagenu IV zbadano w podścielisku raka przewodowego trzustki i wykazano jego związek z gęstością naczyń mikrokrążenia guza oraz obecnością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Świadczyć to może, iż kolagen IV ma znaczny udział w neowaskularyzacji u pacjentów z rakiem trzustki (6.62).

Ostatnie z moich badań dotyczą odpowiedzi immunologicznej w guzie nowotworowym. W literaturze opisuje się komórki dendrytyczne, jako kluczowy element w prezentacji antygenu oraz aktywacji komórek T. Są one niezwykle istotne w anty-nowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Dlatego też celem moich badań była szczegółowa analiza obecności dojrzałych komórek dendrytycznych (CD 83 pozytywnych; mDCs) w raku jelita grubego. Zaobserwowałam spadek mDCs we froncie jak i w głównej masie guza w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej jelita, co wiąże się z ucieczką komórek nowotworowych przed systemem immunologicznym. Jednak większa liczba dojrzałych komórek dendrytycznych w obu tych lokalizacjach wiązała się z obecnością przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych, co może wskazywać na próbę odpowiedzi immunologicznej aczkolwiek niesprawnej (2.28, 6.58).

b) Badania markerów proliferacji, wzrostu, apoptozy, migracji komórek oraz białek biorących udział w przebudowie podścieliska w nieswoistych stanach zapalnych jelit

Jednym z ważnych tematów mojej pracy naukowej były nieswoiste zapalenia jelit (IBD) - choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC). Związane są one z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Dlatego białka biorące udział w karcynogenezie (opisane powyżej) zostały ocenione również w tych chorobach zapalnych z podziałem na ekspresję w prawidłowym nabłonku pokrywnym, w cewach gruczołowych prawidłowych, w ogniskach dysplazji oraz w nacieku zapalnym.

Ekspresja białek proliferacyjnych Ki-67 i PCNA wykazywała znacznie wyższy wzrost we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego niż w chorobie Leśniowskiego-Crohna, co może wiązać się z wyższym ryzykiem rozwoju raka w we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Badania wykazały również, że białko PCNA może być lepszym markerem różnicującym nabłonek dysplastyczny od prawidłowego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna niż Ki-67 (6.20, 6.21, 6.22, 6.23, 6.67, 6.68).

Wykazano również, że białka pro- i antyapoptotyczne takie jak Bak, Bax, Bid i Bcl-xL wiążą się z rozwojem zmian dysplastycznych w jelicie, dlatego zmiany ich ekspresji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego mogą prowadzić do transformacji nowotworowej częściej niż w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (2.19, 6.17, 6.28, 6.33, 6.37, 6.38). Badania nad białkiem Bcl-xL ponadto nie wykazały różnic pomiędzy pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi (6.16). Również zmiany ekspresji białek Fas i FasL w chorobie Leśniowskiego-Crohna i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego mają związek z mechanizmem transformacji nowotworowej (6.8, 6.19). Ponadto obserwowano silniejszą ekspresję pro-, aktywnej kaspazy-3 i kaspazy-8 w chorobie Leśniowskiego-Crohna niż we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, co może świadczyć o zwiększonej indukcji apoptozy (6.29). Natomiast, wzmożona ekspresja kaspazy-8 w komórkach zapalnych w chorobie Leśniowskiego-Crohna może wiązać się ze wzrostem liczby grudek chłonnych jako odpowiedź długotrwałego procesu zapalnego (6.27). W szerzenie się stanu zapalnego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego może być również zaangażowane białko apoptotyczne surwiwina (6.52). Co więcej, obserwowano spadek ekspresji innych białek regulujących apoptozę: Fhit i IGF-1R w nabłonku jelitowym w we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna, podczas gdy w komórkach dysplastycznych ekspresja tego białka wzrastała (6.7, 6.15).

Obserwowano też wzrost akumulacji białka adhezyjnego β-kateniny w komórkach dysplastycznych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, co wydaje się być znaczącym krokiem w progresji choroby, ale i transformacji nowotworowej (6.24). Innym badanym białkiem była Fascyna-1, która odgrywa istotną rolę w tworzeniu mikrokolców, fałdowania błony komórkowej i włókien naprężeniowych. Proces ten jest istotny w tworzeniu różnorodnych zestawów wypustek komórkowych takich jak filopodia, a także za ruchliwość i migrację komórek. Wykazałam, że obniżona ekspresja Fascyny-1 prawdopodobnie odgrywa rolę w rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Natomiast komórki zapalne wykazujące ekspresję Fascyny-1 mogą wpływać na zmiany architekturalne błony śluzowej jelita w chorobie Crohna (6.59).

Metaloproteinazy w IBD również mają istotne znaczenie. Wyższa ekspresja MMP-2 w chorobie Leśniowskiego-Crohna niż we wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wiąże się z większą destrukcją podścieliska błony śluzowej jelita, stąd występowanie bardziej rozlanego, obfitego nacieku zapalnego w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Natomiast we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego bardziej istotną rolę wydaje się odgrywać metaloproteinaza 9 niż MMP-2 i MMP-7 (2,29, 6.32, 6.36).

Ponadto przeprowadzono badania nad komórkami nacieku zapalnego i wykazano, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna obserwuje się wzrost dojrzałych komórek dendrytycznych (CD83+) (6.14). Inne badania nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykazały, iż odpowiedź zapalna jest znacznie wyższa u dzieci niż u dorosłych, co może wiązać się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i większą rozległością zmian w tej grupie wiekowej (6.48, 6.49). Wykazano też, że obecność limfocytów CD45+ w podścielisku w chorobie Crohna ma związek z przebudową oraz uszkodzeniem nabłonka gruczołowego, natomiast limfocyty CD15+ wiążą się ze zmianami architektonicznymi w tej chorobie (6.60, 6.61).

c) Opisy ciekawych przypadków diagnostycznych

Przedstawiłam m. in. przypadek choroby Menetriera współistniejącego z rakiem żołądka oraz przegląd literatury wraz z przyczynami, dla których chorobę Menetriera powinno się uznać za stan przednowotworowy (3.2, 6.40, 6.46). Brałam udział w opisie procesu diagnostycznego złośliwego guza mieszanego, którego prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne i jego całkowite wycięcie z szerokimi, wolnymi od choroby marginesami, skutkuje długim przeżyciem pacjenta wolnym od choroby (3.3). Uczestniczyłam w analizie przypadków przerzutu czerniaka do jelita cienkiego, czego wynikiem było stwierdzenie, iż ze względu na trudną diagnostykę kontrolną w czerniaku skóry oraz niesatysfakcjonującą terapię u chorych z stadium zaawansowanym nowotworu wskazany jest rozwój wczesnego wykrywania czerniaka skóry w postaci badań profilaktycznych oraz edukacji ludności (4.1). Opisałam również przypadek zespółu Sjögrena, choroby autoimmunologicznej z grupy kolagenoz, charakteryzującej się naciekiem limfocytów w tkankach gruczołów wydzielania zewnętrznego. W tym przypadku dzięki badaniu patomorfologicznemu materiału z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej ślinianki można było zasugerować występowanie u pacjentki tej choroby (4.2). Ciekawy był również przypadek insulinomy trzustki u chorej z nowo rozpoznaną cukrzycą, na przykładzie którego potwierdzono stwierdzenie, iż prawidłowa diagnoza guza neuroendokrynnego może być ustalona tylko na podstawie badania patomorfologicznego (4.3). Opisany został również przypadek pacjentki z podejrzeniem guza stromalnego żołądka. Po badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono jednak obecność heterotopowej tkanki trzustki. Trzustkę ekotopową należy zatem rozważać w diagnostyce różnicowej guzów żołądka (4.4). Interesujący był też przypadek promienicy

esicy imitujący guz jajnika, który również został zdiagnozowany dopiero w badaniu histopatologicznym (6.35)

d) Inne prace badawcze

W nawiązaniu do mojej pracy zawodowej powstała również publikacja dotycząca analizy wybranych zmian szyjki macicy w populacji kobiet z województwa podlaskiego i oceny użyteczności systemu Bethesda w ocenie preparatów cytologicznych z nieprawidłowościami komórek nabłonkowych. Najwyższą kompatybilność rozpoznań cytologicznych oraz potwierdzeń histologicznych zaobserwowano w przypadku rozpoznań zmian HSIL (zmiany śródnabłonkowe stopnia wysokiego mogące odpowiadać dysplazji średniego i dużego stopnia), na poziomie 75%. Natomiast w przypadku rozpoznań LSIL (zmiany śródnabłonkowe stopnia niskiego obejmujące koilocytozę i możliwość dysplazji małego stopnia) odsetek histologicznych rozpoznań był najniższy, na poziomie 40% (2.17).

W zakresie zainteresowań były również doniesienia dotyczące guzów stromalnych przewodu pokarmowego i ich diagnostyki z zastosowaniem przeciwciał CD117, CD34, S-100, Ki-67 i GOG-1 (6.25, 6.26, 6.31).

Uczestniczyłam również w badaniach aktywności izoenzymów ADH (dehydrogenazy alkoholowej) i ALDH (dehydrogenazy aldehydowej) w chorobach zapalnych trzustki, gdzie wykazano, że ich aktywność w surowicy krwi może wzrastać wraz z rozpadem komórek trzustki (6.34). Bardzo istotne są też badania zmian przedrakowych trzustki – PanINs. Są one definiowane jako brodawkowate lub płaskie nieinwazyjne zmiany nabłonka powstające w przewodach trzustkowych, których średnica nie przekracza 5 mm. W badaniach nie wykazano różnicy w częstości występowania zmian PanIN w różnych jednostkach chorobowych trzustki: raku przewodowym trzustki, guzach neuroendokrynnych, przewlekłych zapaleniach trzustkach oraz torbielach, dlatego obecność PanIN w chorobach nienowotworowych powinna być zaliczana do grupy o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworu (6.51, 6.57, 6.63).

Szczególnie ważne były badania nad inwazyjnym rakiem mikrobrodawkowatym (IMPC), który jest rzadkim histologicznie rodzajem nowotworu, po raz pierwszy opisanym w inwazyjnym raku przewodowym raka piersi. Celem przeglądu literatury w tym zakresie było przedstawienie charakterystyki inwazyjnego raka mikrobrodawkowatego w okrężnicy, odbytnicy, żołądku oraz innych miejscach przewodu pokarmowego, w celu określenia immunohistologicznych cech identyfikujących IMPC w tych lokalizacjach (2.21, 6.55).

Interesujące były badania ekspresji VEGF i VEGFR (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego i jego receptor) w nienadżerkowej i nadżerkowej chorobie refluksowej

przełyku. Wykazano w nich, iż ekspresja białek VEGF i VEGFR jest wyższa w postaci nienadżerkowej. Zjawisko to może być częścią gojenia się śluzówki przełyku w nienadżerkowej chorobie refluksowej przełyku (6.56).

Współpracowałam również w badaniach nad metaplazją jelitową w żołądku, w których stwierdzono brak użyteczności chromoendoskopii z użyciem błękitu metylenowego oraz endoskopowej oceny struktury powierzchni błony śluzowej żołądka w różnicowaniu kompletnej i niekompletnej metaplazji jelitowej w żołądku (6.65).

Równie istotne są badania metaloproteinaz MMP-9 i TIMP-1 w perlakowych zapaleniach ucha. Wyższa ekspresja białka MMP-9 korelowała z silniejszym odczynem zapalnym towarzyszącym perlakowi. Nasze badania sugerują lepszą kliniczną przydatność oznaczania immunohistochemicznej ekspresji białek MMP-9 i TIMP-1 w tkankach perlaka niż oznaczanie ich stężeń w surowicy lub osoczu u tych pacjentów (2.27, 6.66). Ekspresję tych białek oznaczono również w rakach krtani. W nowotworze tym MMP-9 syntetyzowana jest głównie w podścielisku guza. Wytwarzanie MMP-9 i TIMP-1 w podścielisku guza a także w makroskopowo zdrowych tkankach z jego okolicy mogą świadczyć o obecności interakcji międzykomórkowych mających na celu przygotowanie otoczenia guza do inwazji nowotworowej. Istotne różnice w ekspresji TIMP-1 w zależności od stanu regionalnych węzłów chłonnych oraz w stężeniu białka w osoczu w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego guza mogą wskazywać na znaczenie TIMP-1 jako potencjalnego czynnika diagnostycznego i prognostycznego w raku krtani. W przebiegu kancerogenezy dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy MMP-9 i TIMP-1 (6.64).

C. Udział w realizacji projektów badawczych

Byłam kierownikiem 4 grantów statutowych realizowanych w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej oraz współwykonawcą 22 grantów statutowych współrealizowanych z zakładami i klinikami trzech wydziałów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Kierownik grantów statutowych UMB:

- 2012 – „Rola białek E-kadheryny i PRL-3 w migracji komórek nowotworowych w raku żołądka" nr 124-14570P
- 2013 – „Ocena wzajemnych relacji w ekspresji białek PRL-3, EGF, EGFR i HER-2 w raku żołądka" nr 134-14606P
- 2014 – „Immunohistochemiczna ekspresja Fascin-1 w raku żołądka w korelacji z wybranymi parametrami histopatologicznymi" nr 144-14923P
- 2015 – „Ocena udziału białek EpCAM i FAK w inwazyjności komórek nowotworowych raka żołądka" nr 154-14957P

Wykonawca grantów statutowych UMB:

- 2008 – „Ocena ekspresji białek związanych z apoptozą – Fas, FasL, Bcl-2 oraz kaspaz: 8, 10 i 3 w komórkach raka żołądka" nr 3-14651P
- 2008 – „Ocena ekspresji białka PRL-3 w raku jelita grubego" nr 3-14643P
- 2008 – „Ocena ekspresji białka PRL-3 w raku żołądka" nr 3-14642P
- 2008 – „Udział E-kadheryny oraz α, β i γ katenin w powstawaniu przerzutów raka przewodowego trzustki" nr 3-14641P
- 2009 – „Immunohistochemiczna ocena ekspresji białek Bcl-xL i bax w chorobach zapalnych jelit' nr 3-14546P
- 2009 – „Ocena ekspresji białka Fas i jego ligandu FasL we froncie inwazji w raku jelita grubego w powiązaniu z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych i przerzutami odległymi" nr 4-14889P
- 2009 – „Związek przeżycia pacjentow z rakiem żołądka w zależności od ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu typ I w guzie oraz w węźle chłonnym z przerzutem nowotworowym" nr 4-14890P
- 2010 – „Ocena immunohistochemiczna ekspresji białka MMP-7 oraz badanie aktywności tego białka w surowicy u chorych na raka jelita grubego" nr 4-14839P
- 2010 – „Ocena w surowicy aktywności białek MMP-2 i TIMP-2 u pacjentów z rakiem jelita grubego" nr 4-14838P

- 2010 – „Ocena w surowicy aktywności białek MMP-9 i TIMP-1 u pacjentów z rakiem jelita grubego” nr 4-14840P
- 2011 – „Ocena stężenia białka PRL-3 w surowicy pacjentów chorych na raka jelita grubego” nr 113-37557LM
- 2011 – „Ocena stężenia białka PRL-3 w surowicy pacjentów chorych na raka żołądka” nr 113-37558LM
- 2011 – „Badania histologiczne i histochemiczne podścieliska guzów stromalnych przewodu pokarmowego” nr 114-37926L
- 2012 – „Ocena ekspresji IGF1-R oraz DOG-1 w guzach podścieliskowych przewodu pokarmowego” nr 124-37532L
- 2012 – „Metaloproteinaza 9 i tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 w perlaku ucha środkowego u dorosłych” nr 123-59690L
- 2013 – „Rola wybranej metaloproteinazy oraz jej tkankowego inhibitora w przebiegu przewlekłego zapalenia ucha środkowego z perlakiem” nr 133-59858L
- 2013 – „Ocena immunohistochemiczna ekspresji czynnika różnicowania wzrostu 15 (GDF-15) oraz badanie aktywności tego czynnika w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego” nr 133-14660P
- 2014 – „Metaloproteinaza 9 i tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 w raku krtani” nr 143-59665L
- 2014 – „Badania stanów przedrakowych miąższu trzustki w różnych schorzeniach tego narządu” nr 144-14924P
- 2015 – „Ocena ekspresji białek adhezyjnych w niskozróżnicowanych skupiskach komórek” nr 153-14931P
- 2015 – „Znaczenie mucyn w rozwoju śródnabłonkowej neoplazji trzustki” nr 153-14932P
- 2015 – „Znaczenie białek regulatorowych cyklu komórkowego w rozwoju zmian przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki” nr 154-149589

Projekty te przyczyniły się między innymi do pozyskania funduszy przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku na projekt pn. „Modernizacja bazy naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku” dofinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego i budżetu państwa w latach 2009-2012.

Badania naukowe realizowałam we współpracy z Kliniką Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, II Kliniką Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Kliniką Pediatrii i Alergologii, Kliniką Otolaryngologii Dziecięcego Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Oddziałem Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii jak i Oddziałem Chirurgii Ogólnej Szpitala Wojewódzkiego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku a także instytutem Attogen Biomedical Research w Stanach Zjednoczonych.

D. Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju i za granicą oraz działalność zawodowa

Od początku pracy zawodowej uczestniczę w licznych kursach i szkoleniach w celu podnoszenia kwalifikacji zawodowych.

- Podstawy w immunohistochemii, sposoby kontroli jakości a także praktyczne zastosowanie testu DAKO EnVision Plus System – 2007 r.
- Automatyzacja barwień dodatkowych w laboratorium, przydatność barwień specjalnych w diagnostyce, a także praktyczne zastosowanie aparatu DAKO ARTISAN, przeznaczonego do barwień specjalnych – 2007 r.
- Quantitative Immunohistochemistry in Digital Pathology – 2008 r.
- Podstawy w immunohistochemii, metody kontroli jakości a także praktyczne zastosowanie testu DAKO EnVision System – 2009 r.
- Przygotowanie materiału cytogenetycznego, procedury barwienia FISH, zastosowanie sond molekularnych do diagnostyki chłoniaków, praktyczne zastosowanie testu DAKO DuoCISH – 2009 r.
- Szkolenie immunohistochemiczne – 2009 r.
- Techniki biologii molekularnej – 2009 r.
- Standaryzacja nowej metody w immunohistochemii EnVision FLEX/RTU, jakość wyników diagnostycznych, a także praktyczne zastosowanie systemu – 2010 r.
- Metody diagnostyki receptora HER2 w rakach żołądka, standaryzacja praktycznego zastosowania systemu Dako HercepTest pharmaDX – 2010 r.
- Warsztaty mikroskopii z cyfrową analizą obrazu – 2011 r.

- Warsztaty mikroskopii fluorescencyjnej i hybrydyzacji in situ – 2011 r.
- Wymagania i procedura akredytacji – 2011 r.
- Kurs pedagogiki i dydaktyki – 2011r.
- Zasady stopnia kodowania zaawansowania z wykorzystaniem klasyfikacji TNM – 2012 r.
- Język angielski medyczny dla celów dydaktycznych – 2013 r.
- Zdrowie i jego środowiskowe uwarunkowania – 2014 r.
- Komercjalizacja w pigułce – 2014 r.
- Kurs doskonalący dla cytomorfologów medycznych w zakresie cytodiagnostyki szyjki macicy – 2014 r.
- Przepływ informacji genetycznej od genu do białka – 2014 r.
- Organizacja opieki zdrowotnej w Polsce i na świecie – 2015 r.
- Psychologia i socjologia w procesie zarządzania zakładami opieki zdrowotnej. Techniki negocjacji i komunikacji interpersonalnej – 2015 r.
- Poznanie biologii guza podstawą optymalizacji postępowania diagnostyczno-terpaeutycznego – 2015 r.
- Zarządzanie i ekonomika ochrony zdrowia – 2016 r.
- Podstawy teorii zdrowia publicznego. Docelowy model systemu opieki zdrowotnej w Polsce – 2016 r.
- Promocja zdrowia. Międzynarodowe problemy zdrowotne – 2016 r.

W 2012 r. zostałam przyjęta na kurs EMBO: „Correlative Light Electron Microscopy" organizowany przez University of Bristol w Bristolu, Wielka Brytania, na który przyznano mi stypendium wyjazdowe ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku"

W 2015 r. uczestniczyłam w kursie szkoleniowym regular soft-skills course, organizowanym i przeprowadzanym w ramach projektu pt. „Organizacja i przeprowadzenie dwutygodniowych kursów wyjazdowych dla 500 doktorantów i młodych naukowców z zakresu przedsiębiorczości oraz umiejętności miękkich niezbędnych do współpracy z gospodarką pn. TransFormation.doc". Umiejętności te zdobywałam w Lund University w Szwecji.

Od 2013 roku współpracuję z Akademickim Ośrodkiem Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej. Uczestniczyłam we wprowadzeniu w 2012 nowej metody diagnostycznej oznaczania statusu genu HER-2 metodą FISH u pacjentów z rakiem żołądka i rakiem sutka. Obecnie wykonuję oznaczenia statusu genu HER-2 metodą FISH. Corocznie uczestniczę też w Programie Zewnętrznej Kontroli Jakości Testu FISH HER-2 z oceną pozytywną.

Po ukończeniu kursu doskonalącego Polskiej Szkoły Cytologii Klinicznej dla cytomorfologów medycznych i zdaniu egzaminu w zakresie cytodiagnostyki szyjki macicy, wykonuję ocenę preparatów cytologii ginekologicznej dla szpitali i poradni ginekologicznych w Białymstoku i innych miast województwa podlaskiego.

W ramach obowiązku doskonalenia zawodowego przez diagnostę laboratoryjnego, nadzorowanego przez Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych, za okres 4-letni zdobyłam 621 punktów edukacyjnych na 200 wymaganych.

E. Działalność dydaktyczna

W ramach pracy dydaktycznej w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej UMB prowadzę ćwiczenia, seminaria i wykłady z przedmiotu Patofizjologia dla I roku Elektroradiologii i II roku Ratownictwa Medycznego; z przedmiotu Patologia ogólna dla I roku Dietetyki, I roku Pielęgniarstwa, I roku Położnictwa i II roku Fizjoterapii; z przedmiotu Patomorfologia dla I roku Elektroradiologii i III roku Analityki Medycznej oraz z przedmiotu Cytologia Kliniczna dla III roku Analityki Medycznej.

Brałam również czynny udział w tworzeniu programów zajęć i sylabusów dla wyżej wymienionych kierunków. Prowadzę też konsultacje poza zajęciami dydaktycznymi ze studentami posiadającymi trudności w opanowaniu materiału z zakresu prowadzonych zajęć.

Od 2012 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Patomorfologii Ogólnej. W ramach działalności Koła Naukowego powstało 13 prac naukowych prezentowanych na zjazdach naukowych: 52nd Polish and 10th International Annual Training & Scientific Medical Congress of Students' Scientific Society and Junior Doctors, X International Conference of Student Research Groups, 7th Bialystok International Medical Conference for Young Scientists, 6th Bialystok International Medical Conference for

Young Scientists, I Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej, II Ogólnopolska Konferencja Studentów Medycyny Laboratoryjnej i Młodych Diagnostów "Wschodząca Diagnostyka". Pod moją opieką koło naukowe wraz z organizacją studencką Kreatywny Diagnosta Laboratoryjny prowadzą w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej warsztaty z barwień histochemicznych i cytologii ginekologicznej. Nadzorowałam również opracowanie materiałów informacyjnych przez studentów kierunku Analityka Medyczna na Festiwal Nauki oraz Dni Diagnosty Laboratoryjnego promujących studia na ww. kierunku.

Jestem promotorem 2 prac magisterskich i 1 licencjackiej:

- 2012 r. – praca magisterska pt.: Ocena lokalizacji raka żołądka u pacjentów z województwa podlaskiego leczonych operacyjnie w latach 2000-2010.
- 2012 r. – praca magisterska pt.: Analiza charakterystycznych objawów klinicznych u pacjentów z rakiem jelita grubego związanych z miejscowym rozprzestrzenianiem się guza.
- 2015 r. – praca licencjacka pt.: Postępowanie fizjoterapeutyczne u kobiet po operacji raka piersi.

Od 2014 r. jestem promotorem pomocniczym w otwartym przewodzie doktorskim mgr Justyny Zińczuk pt.: „Ocena ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego w zmianach przedrakowych zewnątrzwydzielniczej części trzustki." Od 2016 r. jestem promotorem pomocniczym dwóch kolejnych przewodów doktorskich: mgr Doroty Jagodzińskiej pt.: „Ocena ekspresji białka GDF15 w korelacji z wybranymi markerami anatomo-klinicznymi raka jelita grubego." oraz lek. Łukasza Lewczuka pt.: „Ocena ekspresji wybranych białek adhezyjnych w raku endometrium."

Koordynowałam również powstawanie prac naukowych zaprezentowanych przez doktorantów Zakładu Patomorfologii Ogólnej na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Byłam również opiekunem projektu naukowego pt: The analysis of Matrix Metalloproteinase 7 (MMP-7) expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma" realizowanego przez studenta z wymiany naukowej organizowanej przez International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA).

Prowadziłam również wykłady i ćwiczenia z technik immunomorfologicznych na kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się

w laboratoryjnej immunologii medycznej organizowanym przez Zakład Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w 2015 roku.

F. Działalność organizacyjna i popularyzatorska

W latach 2009-2012 byłam współedytorem czasopisma Folia Histochemica et Cytobiologica.

Wykonywałam recenzje prac oryginalnych dla czasopism Expreimental and Therapeutic Medicine, Tumor Biology, Folia Hisotchemica et Cytobiologica oraz Advances in Medical Sciences.

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych.

Wygłosiłam wykład pt.: „Ekspresja matrix metaloproteinazy-9 w raku przewodowym trzustki" na konferencji V Podlaskie Dni Chirurgiczne, Supraśl w 2010 roku; referat pt.: „Cytomorfologia płynów ustrojowych" na Sympozjum naukowo-szkoleniowym Diagnostyka Różnicowa Płynów z Jam Ciała w Świetle Najnowszych Badań w Białymstoku w 2012 roku; a także wykład pt.: „Zastosowanie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ w diagnostyce onkologicznej" na posiedzeniu białostockiego oddziału Polskiego Towarzystwa Patologów w 2012 roku.

Brałam również czynny udział w licznych konferencjach naukowo-szkoleniowych krajowych i zagranicznych:

1. II Konferencja Szkoleniowa "Postępy w Diagnostyce Immunohistochemicznej" –2007, Warszawa.
2. Falk Symposium 161 „Future Perspectives in Gastroenterology" i Falk Workshop – 2007, Drezno, Niemcy.
3. Apoptosis 2008 –2008, Luksemburg, Luksemburg.
4. Falk Symposium 168 "IBD in Different Age Groups"–2009, Madryt, Hiszpania.
5. Falk Symposium 173 "From Chronic Inflammation to Cancer" –2010, Brno, Czechy.
6. Falk Symposium 174 "Gut and Liver" –2010, Pekin, Chiny.
7. V Podlaskie Dni Chirurgiczne –2010, Supraśl.

8. IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Postępy w diagnostyce i leczeniu guzów neuroendokrynnych” –2010, Wisła.
9. Konferencja „Advances in Telemedicine Applications” –2011, Warszawa.
10. Falk Symposium 179 „Revisiting IBD Management: Dogmas to be Challenged” – 2011, Bruksela, Belgia.
11. III Konferencja – Biologia Molekularna Nowotworów w Praktyce Klinicznej –2011, Warszawa.
12. Konferencja naukowa „Diagnostyka i leczenie chorób neurozwyrodnieniowych” – 2012, Białystok.
13. Falk Symposium 187 „Overcoming Challenges in IBD Management –2013, Barcelona, Hiszpania.
14. Falk Symposium 191 “Liver Diseases 2013: Advances in Pathogenesis & Treatment” – 2013, Londyn, Wielka Brytania.
15. XLVIII Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików „od Makro do Nano” –2014, Wisła.
16. 9th International Conference of Anticancer Research – 2014, Porto Carras, Grecja.
17. Falk Symposium 198 “IBD: East Meets West” -2015, Shenzhen, Chiny.

W 2013 roku byłam członkiem komitetu organizacyjnego XIX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Patologów w Białymstoku.

Byłam też członkiem Komisji przeprowadzającej egzamin wstępny na I rok studiów UMB w roku akademickim 2014/2015.

G. Nagrody i wyróżnienia

W 2011 roku otrzymałam stypendium naukowe dla młodych doktorów finansowane ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”.

W 2012 r. zostałam przyjęta na kurs EMBO: „Correlative Light Electron Microscopy” organizowany przez University of Bristol w Bristolu, Wielka Brytania, na który przyznano mi stypendium wyjazdowe ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu

Państwa w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku"

Mój dorobek naukowy został 5 krotnie nagrodzony przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku:

- Nagroda Naukowa I stopnia za osiągnięcia naukowe w roku 2014
- Zespołowa Nagroda Naukowa II stopnia za rok akademicki 2010/2011
- Zespołowa Nagroda Naukowa I stopnia za rok akademicki 2009/2010
- Zespołowa Nagroda Naukowa II stopnia za rok akademicki 2008/2009
- Zespołowa Nagroda Naukowa II stopnia za rok akademicki 2007/2008

A także wyróżniony dyplomem przez Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za zajęcie III miejsca w rankingu nauczycieli akademickich pod względem liczby uzyskanych punktów Impact Factor oraz IV miejsce pod względem liczby uzyskanych punktów MNiSW w roku 2014.

26.04.2016 Anna Rzeczynicz