

BASTION

FROM BASIC TO
TRANSLATIONAL
RESEARCH IN
ONCOLOGY



Spis treści (Contents)

O Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (The Medical University of Warsaw)	5
Słowo wstępne rektora WUM (Introduction)	9
BASTION. Podstawowe informacje o projekcie (Information about the project)	11
Zespół badawczy Jakuba Gołęba (Jakub Golab's research team)	16
Zespół badawczy Dominiki Nowis (Dominika Nowis's research team)	22
Zespół badawczy Krystiana Jażdżewskiego (Krystian Jażdżewski's research team)	26
Zespół badawczy Rafała Płoskiego (Rafał Płoski's research team)	32
Zespół badawczy Pawła Włodarskiego (Paweł Włodarski's research team)	36
Zespół badawczy Magdaleny Winiarskiej (Magdalena Winiarska's research team)	40
Zespół badawczy Tomusza Stokłosa (Tomasz Stokłosa's research team)	44
Zespół badawczy Radosława Zagożdżona (Radosław Zagożdżon's research team)	48
Zespół badawczy Zbigniewa Gacionga (Zbigniew Gaciong's research team)	52
Zespół badawczy Piotra Religi (Piotr Religa's research team)	56
Biogramy liderów zespołów (Team leaders biograms)	61



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WARSZAWSKI UNIWERSYTET

O Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

The Medical University of Warsaw



Warszawski Uniwersytet Medyczny (WUM) jest jedną z najstarszych uczelni medycznych w Polsce. Od ponad 200 lat kształci najlepszych specjalistów w dziedzinie ochrony zdrowia. Oferta edukacyjna uczelni obejmuje 14 kierunków oraz jedną specjalność. Pracownicy WUM są wybitnymi ekspertami, zaliczającymi do czołówki polskich naukowców. Wielu z nich to krajowi konsultanci w różnych obszarach medycyny.

Wysoka jakość nauczania znajduje odzwierciedlenie w bardzo dobrych wynikach uzyskiwanych na egzaminach państwowych przez absolwentów WUM. Przekłada się również na sukcesy badawcze – studenci WUM otrzymują wyróżnienia i nagrody w wielu konkursach.

Podstawowymi jednostkami organizacyjnymi WUM są wydziały, które prowadzą poszczególne kierunki. Obecnie w skład uczelni wchodzi:

- I Wydział Lekarski
- II Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz Oddziałem Fizjoterapii
- Wydział Lekarsko-Dentystyczny
- Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
- Wydział Nauki o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa, Oddziałem Zdrowia Publicznego i Oddziałem Dietetyki

Ważną jednostką Uczelni jest również Centrum Kształcenia Podplomowego, które jest odpowiedzialne za nauczanie lekarzy, farmaceutów i magistrów reprezentujących nauki związane z medycyną.

Równie istotnym co kształcenie obszarem działalności uczelni jest świadczenie opieki medycznej. Lekarze WUM dbają o zdrowie pacjentów w pięciu szpitalach klinicznych należących do uczelni.

The Medical University of Warsaw (MUW) has been synonymous with excellence in medical education. For more than 200 years, it has been educating health care specialists. The educational programme of the university includes 14 courses and 1 specialty. MUW employees are Poland's top medical experts. Many of them work as national consultants in different areas of medicine.

Excellent results of MUW graduates in state-level exams testify to the highest quality of MUW educational services. This is also reflected in research achievements: MUW students receive awards and prizes in many competitions.

The basic organisational units of the WUM are faculties which operate educational programmes and courses. Currently, MUW runs the following organisational units:

- 1st Faculty of Medicine
- 2nd Faculty of Medicine with the English Division and the Physiotherapy Division
- Faculty of Medicine and Dentistry
- Faculty of Pharmacy with Division of Laboratory Medicine
- Faculty of Health Sciences with Division of Nursing, Division of Public Health and Division of Dietetics

An important part of the University is the Post-Graduate Education Centre responsible for teaching physicians, pharmacists and graduates in medicine-related areas.

In addition to top-quality education, the WUM gives students an opportunity to follow their research interests in a number of student organisations and scientific associations.

In addition to education, another important area of the MUW's activities is health care. Physicians of the Medical Uni-

Uniwersytet współpracuje także z innymi szpitalami zlokalizowanymi w Warszawie i okolicach, w których prowadzą działalność jednostki WUM.

Warszawski Uniwersytet Medyczny jest uczelnią, która rozwija się wyjątkowo dynamicznie. Pracownicy i studenci mogą korzystać z nowo otwartego Centrum Bibliotecznego-Informacyjnego, wyposażonego w pełni skomputeryzowane czytelnie i wyposażalnie. Wkrótce do użytku zostanie oddane Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii. W trakcie realizacji są także dwie kolejne inwestycje: Szpital Pediatriczny i Centrum Sportowo-Rehabilitacyjne.

University of Warsaw provide professional health care services in five hospitals that also provide training for future medical doctors.

The Medical University of Warsaw is undergoing exceptionally dynamic development. MUW employees and students have an access to a fully, the newly-opened Library and Information Centre. The Centre for Pre-Clinical Research and Technologies will be opened shortly. There are two other investments underway: Paediatric Hospital, Sports and Rehabilitation Centre.





Szanowni Państwo



Warszawski Uniwersytet Medyczny stara się być najlepszym akademickim ośrodkiem medycznym w kraju i należeć do czołówek ośrodków regionu Europy Środkowo-Wschodniej. Jesteśmy zdecydowani jeszcze dynamiczniej rozwijać nauki medyczne, tak aby znaleźć się w pierwszej lidze światowej. W naturę akademickości

wpisany jest bowiem stały rozwój, badania i tworzenie nowych obszarów wiedzy.

Aby nasze aspiracje stały się rzeczywistością, Uczelnia musi zdecydowanie stawiać czoła największym wyzwaniom, jakie stoją przed współczesną medycyną. Jednym z jej najważniejszych problemów jest skuteczna walka ze schorzeniami onkologicznymi. To one są drugą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce, a w ciągu kilkunastu lat mogą się stać pierwszą przyczyną.

Jedną z odpowiedzi naszego Uniwersytetu na wyzwanie, jakimi są choroby nowotworowe, jest projekt BASTION (*From Basic to Translational Research in Oncology*). Przedsięwzięcie to służy stworzeniu w obrębie Uczelni czołowego w Europie Centralnej ośrodka badań naukowych i klinicznych w obszarze onkologii.

Projekt jest próbą zwiększania potencjału badawczego Uniwersytetu w dziedzinie onkologii doświadczalnej, jest także próbą wykorzystania wyników badań podstawowych w praktyce klinicznej. Głównym obszarem badawczym projektu jest onkologia personalizowana.

Mam nadzieję, że wielki potencjał zespołów badawczych naszej uczelni skupionych wokół onkologii, wzmocniony dzięki współpracy z najlepszymi ośrodkami naukowo-badawczymi na świecie przyniesie nowe rozwiązania nie tylko terapeutyczne, ale także diagnostyczne w dziedzinie onkologii.

Projekt BASTION, który należy do przedsięwzięć naukowo-badawczych najwyższej ocenionych przez Komisję Europejską w 7. Programie Ramowym, wyznacza nową jakość w skali oraz zasięgu. Mam również nadzieję, że tak też zostaną ocenione jego rezultaty.

Ladies and Gentlemen

The Medical University of Warsaw aspires to be the best medical institution of higher education in Poland and one of the top research centres in Central and Eastern Europe. In the coming years, we are determined to develop medical sciences even more dynamically so that we can become one of the top international research centres. Being an academic is inherently connected with ongoing development, research and creating new areas of knowledge.

For our aspirations to become reality, the University must definitely face the greatest challenges for contemporary medicine. One of the major problems is effective oncologic treatment. Oncologic diseases are the second most frequent cause of death in Poland and they can become the first over the next several years.

In response to the challenge of successful neoplastic treatment, the University has commenced the BASTION project - *From Basic to Translational Research in Oncology*. The aim of the project is to establish within the University a leading oncology research and clinical studies centre in East Central Europe.

In addition to strengthening the research potential of the University in experimental oncology - obviously, the project also attempts at promoting the application of primary research results in clinical practice. The main research area of the project is personalised oncology.

We do hope that the enormous potential of oncology research teams at the University, supported by cooperation with the top research and scientific centres worldwide, according to the Bastion project objectives, will bring new therapeutic and diagnostic solutions in oncology.

The BASTION project - awarded one of the highest scores in the category of research and science projects by the European Commission under the 7th Framework Programme, defines a new quality in scale, scope, and also - I do hope so - in research results at the Medical University of Warsaw.

Rektor Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Rector of The Medical University of Warsaw



Podstawowe informacje o projekcie

Information about the Project

BASTION (*From Basic to Translational Research in Oncology*) jest multidyscyplinarnym projektem naukowym, dofinansowanym przez Komisję Europejską w ramach konkursu 7. PR – REGPOT 2012–2013. Celem przedsięwzięcia jest zwiększenie potencjału badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dziedzinie onkologii doświadczalnej, a zadaniem – skrócenie drogi między odkryciem naukowym a wykorzystaniem go w praktyce klinicznej. Badania naukowe koncentrują się w szczególności na personalizowanej onkologii oraz opracowywaniu diagnostycznych i terapeutycznych metod dostosowanych do indywidualnych potrzeb chorych.

Projekt obejmuje współdziałanie dziesięciu grup badawczych WUM, reprezentowanych przez ponad stu pracowników naukowych, prowadzących badania w dziedzinie onkologii we współpracy z klinikami oraz innymi instytucjami naukowymi w obrębie Kampusu Ochota.

W ramach projektu przewidziane jest pozyskanie wiedzy, transfer technologii i zacieśnienie – bądź nawiązanie – współpracy naukowej z jedenastoma ośrodkami naukowymi i dwoma przedsiębiorstwami zajmującymi się komercjalizacją badań naukowych. Ośrodki i przedsiębiorstwa, działające w ośmiu krajach Unii Europejskiej, zadeklarowały swój udział w pracach badawczych jako organizacje partnerskie.

Zadania przewidziane w projekcie nie tylko wzmocnią potencjał naukowy WUM, ale również usprawnią zarządzanie przedsięwzięciami badawczymi. Projekt BASTION ma na celu rozwój potencjału innowacyjnego oraz wsparcie współpracy z czołowymi ośrodkami naukowymi z Unii Europejskiej, a także integrację z Europejską Przestrzenią Badawczą oraz polepszenie jakości prowadzonych badań naukowych.

BASTION (*From Basic to Translational Research in Oncology*) is a multidisciplinary science project co-financed by the European Commission under the 7th Framework Programme – REGPOT 2012–2013. The objective of the project is to build up the research potential of the Medical University of Warsaw (MUW) in experimental oncology, and also to reduce the time from scientific discovery to clinical application. The research is focused in particular on personalised oncology and development of diagnostic and therapeutic methods customised to patients' individual needs.

The project involves ten research teams of MUW, represented by more than 100 researchers in oncology, to cooperate with the university hospitals that also provide training for future medical doctors as well as other research institutes within the Ochota Campus.

The project aims at technology transfer, acquiring knowledge and establishing closer or new research-oriented cooperation with 11 science centers and two companies operating in the commercialisation of science research. Their research efforts will be supported by institutes and companies from eight EU countries as partner organisations.

The tasks identified in the project programme will not only strengthen the research potential of the MUW, but they will also help to improve research project management. BASTION aims at developing the innovation capacity and promoting cooperation with the EU leading scientific centres, and achieving integration with the European Research Area by improving the quality of scientific research.





Obszary badawcze w projekcie BASTION

(BASTION research areas)

Badanie przeciwnowotworowego działania terapii fotodynamicznej (PDT) oraz związków indukujących stres siateczki śródplazmatycznej.

Lider projektu: prof. dr hab. med. Jakub Gołąb
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partnerzy projektu: KU Leuven Belgia, University College Dublin, Irlandia.

Study of the antitumor effects of photodynamic therapy (PDT) and compounds inducing endoplasmic reticulum stress.

Project leader: prof. Jakub Gołąb, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partners: KU Leuven (Belgium),
University College Dublin (Ireland).

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w leczeniu nowotworów.

Lider projektu: dr Magdalena Winiarska
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: Université de la Méditerranée,
Marseille, Francja.

Application of anti-CD20 monoclonal antibodies in cancer treatment.

Project leader: Magdalena Winiarska, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partner: Université de la Méditerranée
(Marseille, France).

Badanie i identyfikacja potencjalnych cząsteczek docelowych oraz markerów skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Lider projektu: dr med. Tomasz Stokłosa
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: University Hospital of Ulm, Niemcy.

Study and identification of potential target molecules and efficiency markers in the treatment of chronic myeloid leukaemia.

Project leader: Tomasz Stokłosa, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partner: University Hospital of Ulm (Germany).

Mechanizmy naczyniowe tworzenia się przerzutów nowotworowych.

Lider projektu: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: Karolinska Institutet, Stockholm, Szwecja.

Vascular mechanisms in metastasis.

Project leader: prof. Zbigniew Gaciong, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partner: Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden).

Badanie inhibitorów metaloproteazy w raku gruczołu krokowego.

Lider projektu: dr hab. med. Paweł Włodarski
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partnerzy projektu: Radboud University Medical Center Nijmegen, Holandia; Saarland University, Niemcy.

Study of metalloprotease inhibitors in prostate cancer.

Project leader: Paweł Włodarski, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partners: Radboud University Medical Center Nijmegen (Netherlands), Saarland University (Germany).

Badanie roli wariacji w sekwencji mikroRNA w skuteczności leczenia nowotworów.

Lider projektu: dr hab. med. Krystian Jażdżewski
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partnerzy projektu: University of Ferrara, Włochy;
Leeds Institute for Molecular Medicine, University of Leeds,
Wielka Brytania.

Study of the role of microRNA sequence variance in the efficiency of cancer treatment.

Project leader: Krystian Jażdżewski, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partners: University of Ferrara (Italy),
Leeds Institute for Molecular Medicine, University of Leeds (UK).

Badanie krążących komórek nowotworowych w diagnostyce raka jelita grubego.

Lider projektu: dr med. Piotr Religa
(Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: Karolinska Institutet, Stockholm, Szwecja.

Study of circulating tumour cells in the colorectal cancer diagnostics.

Project leader: Piotr Religa, MD, PhD
(Medical University of Warsaw).

Project partner: Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden).



Molekularne i genomowe badania dotyczące kancerogenezy związanej z zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego.

Lider projektu: prof. dr hab. med. Sławomir Majewski (Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: University of Cologne, Niemcy.

Badanie inhibitorów proteasomów oraz mechanizmów fałdowania białek jako potencjalnych celów personalizowanych terapii nowotworów.

Lider projektu: dr hab. med. Dominika Nowis (Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partner projektu: University of Verona, Włochy.

Rola peroksyredoksyny 1 w ludzkich nowotworach.

Lider projektu: dr med. Radosław Zagożdżon (Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Partnerzy projektu: University College Dublin; Beaumont Hospital.

Molecular and genomic study of carcinogenesis related to infections with human papilloma virus.

Project leader: prof. Sławomir Majewski, MD, PhD (Medical University of Warsaw).

Project partner: University of Cologne (Germany).

Study of proteasome inhibitors and mechanisms of protein folding as potential targets in personalised cancer therapy.

Project leader: Dominika Nowis, MD, PhD (Medical University of Warsaw).

Project partner: University of Verona (Italy).

Role of peroxiredoxin 1 in human malignancies

Project leader: Radosław Zagożdżon, MD, PhD (Medical University of Warsaw).

Project partners: University College Dublin; Beaumont Hospital.



Project funded by the European Commission under the 7th Framework Programme

Implementation period: **September 2012–February 2016**

Total cost: **€ 5,309,400**

EC funding: **€ 4,449,500**

Ministry funding: **PLN 1,885,042**

Instrument: **Coordination and Support Action**





Skład zespołu

Team members

prof. Jakub Gołąb, MD, PhD
Małgorzata Czystowska-Kuźmicz, PhD
Angelika Muchowicz, PhD
Małgorzata Wachowska, PhD
Magdalena Gabrysiak

Dane bibliometryczne lidera grupy

(wg Google Scholar)

Group leader

bibliometrics

based on Google Scholar (J. Gołąb)

Impact Factor:

467

Liczba cytowań (Citations):

4849

Indeks Hirscha (h-index):

34

Zespół badawczy Jakuba Gołąba

Jakub Gołąb's
research team



Obszar badawczy

Grupa prof. Gołąba bada molekularne mechanizmy przeciwnowotworowego działania terapii fotodynamicznej (PDT, z ang. photodynamic therapy). Terapia ta jest wykorzystywana do leczenia wielu typów nowotworów. Mechanizm jej działania polega na aktywacji związków chemicznych, zwanych fotouczulaczami, przez światło widzialne (w zakresie czerwieni lub bliskiej podczerwieni). Związki te podawane są choremu miejscowo lub ogólnoustrojowo, a światło dostarczane jest na powierzchnię ciała (w wypadku raka skóry) lub w głąb ciała przy użyciu cienkich światłowodów (jeśli nowotwory rozwijają się wewnątrz organizmu). Energia światła jest (w pewnym uproszczeniu) przekształcana przez fotouczulacze w złożonej reakcji fotochemicznej, w wyniku której powstaje tlen singletowy. Jest to bardzo reaktywna cząsteczka, która uszkadza znajdujące się w jej pobliżu składniki komórek – białka, lipidy i cukry. W wyniku uszkodzenia struktur komórkowych (enzymów lub nawet całych organelli) komórki ulegają śmierci w procesie nekrozy lub apoptozy. Dystrybucja światła przenikającego przez guz jest niejednorodna (ulega ono absorpcji, odbiciu lub rozproszeniu). Z tego powodu w niektórych regionach guza aktywacja fotouczulacza jest niewystarczająca do nieodwracalnego uszkodzenia makromolekuł, a niektóre z tych uszkodzeń mogą zostać naprawione dzięki działaniu różnych mechanizmów regenerujących w komórkach nowotworowych. W konsekwencji komórka nowotworowa nie ulega zniszczeniu i może być przyczyną nawrotu choroby.

Badania prowadzone przez grupę PDT obejmują próby zidentyfikowania mechanizmów uczestniczących w naprawianiu

(Research area)

The group of prof. Gołąb is interested in pursuing the molecular mechanisms of antitumor effects of photodynamic therapy (PDT). PDT is a clinically approved therapeutic modality that makes use of specifically designed or natural chemical compounds that can be activated by a visible light in the red or infra-red range of electromagnetic spectrum. These non-toxic chemical compounds referred to as photosensitizing drugs or simply photosensitizers (PS) are administered either locally or systemically. In the next step, light is delivered to either surface of the body or to internal organs via fiber-optic systems and the tumors are illuminated. Energy from light is transformed by PSs in a complex photochemical reaction leading to formation of singlet oxygen, an extremely reactive molecule that leads to the damage of biological macromolecules. Tumor cells with damaged organelles or enzymes cannot survive and die (necrotic cell death, when the damage is overwhelming) or commit suicide (apoptotic cell death, when the damage is less pronounced). However, light distribution within a tumor is inhomogeneous due to its absorption, reflection or scattering by cells, natural dyes or components of extracellular matrix. Therefore, suboptimal PS activation in some tumor regions can be insufficient to trigger lethal damage. In that case tumor cells can trigger protective mechanism to repair the damage.

The research interests of the PDT group are focused on identification of the mechanisms participating in the repair of macromolecules damaged during PDT, i.e. how cells try to cope with the injury to avoid death. This knowledge can be translated into

uszkodzeń powstających w komórkach podczas PDT. Zablokowanie tych mechanizmów może zostać wykorzystane do zwiększenia skuteczności PDT.

Poza bezpośrednim uszkodzeniem komórek nowotworowych PDT indukuje ostrą reakcję zapalną w naświetlanym obszarze, która wiąże się z napływem komórek układu odpornościowego do miejsca poddanego terapii. Komórki te mogą ulec aktywacji i przyczynić się do rozwoju odpowiedzi immunologicznej, w której limfocyty mogą rozpoznać takie komórki nowotworowe, które przetrwały terapię bądź rosły w odległych miejscach organizmu w postaci przerzutów. Grupa PDT bada mechanizmy uczestniczące w regulacji odpowiedzi immunologicznej po PDT, aby usprawnić tę odpowiedź i zwiększyć szanse wyleczenia chorych.

Podczas PDT niszczone są nie tylko komórki nowotworowe. Guz składa się również z prawidłowych komórek zrębowych, na przykład tworzących naczynia krwionośne dostarczające komórkom nowotworowym tlen i składniki odżywcze czy też tworzących naczynia limfatyczne, transportujące limfę zawierającą czynniki wzrostu, komórki układu odpornościowego, a nawet komórki nowotworowe z guza do okolicznych węzłów limfatycznych. Grupa PDT bada wpływ terapii fotodynamicznej na naczynia limfatyczne, starając się zrozumieć, czy uszkodzenie tych naczyń ma korzystny, czy też niepożądany wpływ na skuteczność tej terapii.

improved therapeutic approaches. By knocking-down cytoprotective mechanisms operating in tumor cells it should be possible to increase the efficacy of PDT.

In addition to destroying tumor cells PDT produces an acute inflammation, and attracts leukocytes to treated areas. PDT can facilitate development of immune response by exposing or creating new molecules that can be recognized by lymphocytes. The PDT group is studying molecular mechanisms of immune response triggered by PDT. The aim of these studies is to further improve the ability of PDT to trigger systemic and highly efficient immune response against tumor cells.

Moreover, PDT is destroying tumor blood vessels that carry oxygen and nutrients to proliferating tumor cells. Little is known about the impact of PDT on lymphatic vessels that drain lymph, growth factors and cells from the tumor to the local lymph nodes. The PDT group is studying the impact of PDT on lymphatics and whether damage to lymphatic cells affects tumor response or development of antitumor immunity.

Współpraca międzynarodowa (Key international cooperation)

Naukowiec (name)	Instytucja (institution)	Przedmiot współpracy (topic of cooperation)
Patrizia Agostinis	Department Molecular and Cell Biology, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Brabant, Belgium	Mechanisms of antitumor effects of photodynamic therapy
Michael R. Hamblin	Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA	Studies of the molecular mechanisms of photodynamic therapy-mediated cytotoxicity
William M. Gallagher	UCD School of Biomolecular and Biomedical Science, UCD Conway Institute, University College Dublin, Ireland	Studies of the molecular mechanisms of photodynamic therapy-mediated cytotoxicity
Tom Foster	Department of Imaging Sciences, University of Rochester Medical Center, Rochester, USA	Studies of the molecular mechanisms of photodynamic therapy-mediated cytotoxicity
Melody Swartz	Laboratory of Lymphatic and Cancer Bioengineering, École polytechnique fédérale de Lausanne, Switzerland	Studies on tumor lymphangiogenesis
Kristian Berg	Department of Radiation Biology, Institute for Cancer Research, Oslo University, Norway	Studies of the immune response triggered by photochemical internalization

Patenty i zgłoszenia patentowe

Jakub Gołąb, Magdalena Winiarska, Paul Parren, Wendy Mackus, Patrick Engelberts (2011), *Nowe terapie na bazie przeciwciał*. 65 s. WO/2009/052830; US 2011/0091473 A1.

Ryszard Ostaszewski, Szymon Kłosowski, Izabela Ziuzia, Angelika Szokalska, Marta Świech, Jakub Gołąb (2011), *Nowe estry (acyloksymetylo)akrylamidu, zawierająca je kompozycja farmaceutyczna oraz ich zastosowanie jako inhibitorów układu tioredoksyna – reduktaza tioredoksyny*. 23 s. WO/2012/050465; PCT/PL2011/050041.

Serda Maciej, Musioł Robert, Mrozek-Wilczkiewicz Anna, Szurko Agnieszka, Rams-Baron Marzena, Gołąb Jakub, Muchowicz Angelika, Ratuszna Alicja, Polański Jarosław (2011), *Pochodne chinoliny zawierające układ tiosemikarbazonu oraz ich zastosowanie*. PL396353.

Ostaszewski Ryszard, Kłosowski Szymon, Ziuzia Izabela, Szokalska Angelika, Swiech Marta, Gołąb Jakub (2010), *Nowe estry (acyloksymetylo)akrylamidu, zawierająca je kompozycja farmaceutyczna oraz ich zastosowanie*. 26 s. PL392651.

Polański Jarosław, Serda Maciej, Mrozek-Wilczkiewicz Anna, Musioł Robert, Ratuszna Alicja, Grzesiczak Mariusz, Gołąb Jakub, Muchowicz Angelika (2012), *Nowe pochodne tiosemikarbazonów, ich kompozycje farmaceutyczne oraz ich zastosowanie*. 24 s. P402030.

(Patents and patent applications)

Jakub Golab, Magdalena Winiarska, Paul Parren, Wendy Mackus, Patrick Engelberts (2011), *Novel antibody therapies*. 65 pp. WO/2009/052830; US 2011/0091473 A1.

Ryszard Ostaszewski, Szymon Kłosowski, Izabela Ziuzia, Angelika Szokalska, Marta Świech, Jakub Golab (2011), *Novel esters of (acyloxymethyl)acrylamide, a pharmaceutical composition containing them, and their use as inhibitors of the thioredoxin – thioredoxin reductase system*. 23 pp. WO/2012/050465; PCT/PL2011/050041.

Maciej Serda, Robert Musioł, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, Agnieszka Szurko, Marzena Rams-Baron, Jakub Golab, Angelika Muchowicz, Alicja Ratuszna, Jarosław Polański (2011), *Quinoline derivatives containing the thiosemicarbazone system and their application*. PL396353.

Ryszard Ostaszewski, Szymon Kłosowski, Izabela Ziuzia, Angelika Szokalska, Marta Swiech, Jakub Golab (2010), *Novel esters of (acyloxymethyl)acrylamide, a pharmaceutical composition containing them, and their application*. 26 pp. PL392651.

Jarosław Polański, Maciej Serda, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, Robert Musioł, Alicja Ratuszna, Mariusz Grzesiczek, Jakub Golab, Angelika Muchowicz (2012), *Novel derivatives of thiosemicarbazones, their pharmaceutical compositions and application*. 24 pp. P402030.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Zródło funduszy Funding organization
PSPB-057/2010	<i>Novel therapeutic strategies to target tumor lymphangiogenesis</i>	2012–2015	3 314 319,- PLN	Polish-Swiss Research Programme
INNOTECH-K1/ /IN1/51/159542/ /NCBR/12	<i>Development of technology for exploration and methods of preparation of fully human antibodies</i>	2011–2014	2 775 065,- PLN	NCBiR
N N402 365438	<i>Study of the effect of statins on glucose uptake by human cells</i>	2010–2013	382 200,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
N N405 127640	<i>The study of antitumor effects of new thioredoxin inhibitors and optimization of their chemical structure</i>	2011–2014	350 000,- PLN	Ministry of Science and Higher Education

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Mrozek-Wilczkiewicz A, Serda M, Musiol R, Malecki JG, Szurko A, Muchowicz A, Golab J, Ratuszna A, Polazski J. Iron chelators in photodynamic therapy revisited: synergistic effect by novel highly active thiosemicarbazones. ACS Med Chem Lett 2014 (in press).	3,3
Bojarczuk K, Siernicka M, Dwojak M, Bobrowicz M, Pyrzynska B, Gaj P, Karp M, Giannopoulos K, Efremov DG, Fauriat C, Golab J, Winiarska M. B-cell receptor pathway inhibitors affect CD20 levels and impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies. Leukemia 2014 (in press)	10,2
Kilarski WW, Muchowicz A, Wachowska M, Mezyk-Kopec R, Golab J, Swartz MA, Nowak-Sliwinska P. Optimization and regeneration kinetics of lymphatic-specific photodynamic therapy in the mouse dermis. Angiogenesis . 2014 (in press).	3,9
Garg AD, Martin S, Golab J, Agostinis P. Danger signalling during cancer cell death: origins, plasticity and regulation. Cell Death Differ . 2014; 21(1): 26-38.	8,4
Garg AD, Martin S, Golab J, Agostinis P. Danger signalling during cancer cell death: origins, plasticity and regulation. Cell Death Differ 2013 (in press).	8,8
Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. Autophagy 2012; 8: 445–544.	7,4
Garg AD, Krysko DV, Verfaillie T, Kaczmarek A, Ferreira GB, Marysael T, Rubio N, Firczuk M, Mathieu C, Roebroek AJM, Annaert W, Golab J, de Witte P, Vandenabeele P, Agostinis P. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. EMBO J 2012; 31: 1062–1079.	9,2
Klossowski S, Muchowicz A, Firczuk M, Swiech M, Redzej A, Golab J, Ostaszewski R. Studies towards novel peptidomimetic inhibitors of thioredoxin-thioredoxin reductase system. J Med Chem 2012; 055: 55–67.	5,2
Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA: A Cancer J Clin 2011; 6: 250–281.	101,7
Jakobisiak M, Golab J. Statins can modulate effectiveness of antitumor therapeutic modalities. Med Res Rev 2010; 30: 102–135.	10,2
Garg AD, Nowis D, Golab J, Vandenabeele P, Krysko D, Agostinis P. Immunogenic cell death, DAMPs and anti-cancer therapeutics: an emerging amalgamation. BBA Rev Cancer 2010; 1805: 53–71.	9,8
Jalili A, Makowski M, Switaj T, Nowis N, Wilczynski GM, Wilczek E, Chorazy-Massalska M, Radzikowska A, Maslinski W, Bialy L, Sienko J, Sieron A, Adamek M, Basak G, Mroz P, Krasnodebski IW, Jakobisiak M, Golab J. Effective photoimmunotherapy of murine colon carcinoma induced by the combination of photodynamic therapy and dendritic cells. Clin Cancer Res 2004; 10: 4498–4508.	5,6
Szokalska A, Makowski M, Nowis D, Wilczynski GM, Kujawa M, Wojcik C, Mlynarczuk-Bialy I, Salwa P, Bil J, Janowska S, Agostinis P, Verfaillie T, Bugajski M, Gietka J, Issat T, Glodkowska E, Mrowka P, Stoklosa T, Hamblin MR, Mroz P, Jakobisiak M, Golab J. Proteasome inhibition potentiates antitumor effects of photodynamic therapy in mice through induction of ER stress and unfolded protein response. Cancer Res 2009; 69: 4235–4243.	7,5
Winiarska M, Bil J, Wilczek E, Wilczynski GM, Lekka M, Engelberts JP, Mackus WJM, Gorska E, Bojarski L, Stoklosa T, Nowis D, Kurzaj Z, Makowski M, Glodkowska E, Issat T, Mrowka P, Lasek W, Dabrowska-Iwanicka A, Basak G, Wasik M, Warzocha K, Sinski M, Gaciong Z, Jakobisiak M, Parren P, Golab J. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PLoS Med 2008; 5: e64.	12,1





Skład zespołu

Team members

Dominika Nowis, MD, PhD

Małgorzata Firczuk, PhD

Justyna Chlebowska

Karolina Furs

Radosław Sadowski

Antoni Domagała

Anna Trzeciecka

Paweł Leszczyński

Dane bibliometryczne lidera grupy

(wg Google Scholar)

Group leader

bibliometrics

based on Google Scholar (D. Nowis)

Impact Factor:

301

Liczba cytowań (Citations):

1741

Indeks Hirscha (h-index):

21

Zespół badawczy Dominiki Nowis

Dominika Nowis's
research team



Obszar badawczy

Doktor Nowis ze swoim zespołem bada mechanizmy regulujące degradację białek oraz funkcję siateczki śródplazmatycznej (ER, ang. endoplasmic reticulum) w komórkach nowotworowych.

W komórkach ssaków istnieją dwa główne mechanizmy uczestniczące w rozkładzie uszkodzonych, wadliwych lub niepotrzebnych białek. Są one związane z działaniem proteasomu oraz autofagii. Komórki nowotworowe, ze względu na nasilony metabolizm oraz niezwykle tempo proliferacji, wytwarzają ogromne ilości białek, które przeładowują ich organelle. Jeśli takie gromadzące się białka nie są szybko usunięte, stają się dla komórki toksyczne i prowadzą do jej śmierci.

Najlepiej poznany nowotworem nadmiernie wytwarzającym białka jest szpiczak – nowotwór szpiku wywodzący się z wydzielających przeciwciała limfocytów B. Zahamowanie degradacji białek za pomocą nowej grupy leków zwanych inhibitorami proteasomu znacząco zwiększyło prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów chorujących na szpiczaka.

Grupa dr Nowis, we współpracy z dr. Gaetano Vattemim z Uniwersytetu w Weronie, bada wpływ inhibitorów proteasomu nie tylko na komórki nowotworowe, lecz również na prawidłowe komórki i tkanki. Ich celem jest pomoc lekarzom w lepszym doborze pacjentów do leczenia inhibitorami proteasomu, aby ograniczyć ryzyko pojawienia się nieoczekiwanych działań niepożądanych tych leków.

(Research area)

Dr Nowis and her team focus their research on the mechanisms regulating protein degradation and the function of endoplasmic reticulum (ER) in tumor cells.

Two major pathways operating in mammalian cells are involved in breaking down of damaged, malfunctioning or unnecessary proteins. These are associated with the function of proteasomes and autophagy machinery. Tumor cells due to their increased metabolism and enormous proliferation rate produce huge amounts of proteins that overload their organelles. If such proteins are not swiftly removed they accumulate and become toxic inducing cell death.

The best known example of protein-secreting tumor is multiple myeloma - a bone marrow malignancy originating from antibody-secreting B cells. Inhibition of protein degradation with the use of the novel class of antitumor agents called proteasome inhibitors significantly improved survival of multiple myeloma-suffering patients.

Dr Nowis group together with Dr Gaetano Vattemi from the University of Verona are carefully investigating the influence of proteasome inhibitors not only on tumor but also on normal cells and tissues. Their aim is to help clinicians to optimize the qualification process for proteasome inhibitors treatment so that the chances of developing unexpected side effects by the patients are minimized.

Zespół dr Nowis jest również zainteresowany mechanizmami regulującymi stres ER – zjawisko często towarzyszące nagromadzeniu się nieprawidłowo sfałdowanych białek w siateczce śródplazmatycznej. Bada enzymy regulujące ilość reaktywnych form tlenu w komórce oraz funkcję białek opiekuńczych (chaperonów), chroniących inne makrocząsteczki przed uszkodzeniem. Dzięki tym badaniom zespół ma nadzieję na zidentyfikowanie nowych celów terapii przeciwnowotworowej.

The group is also interested in the mechanisms regulating ER stress - a phenomenon commonly associated with accumulation of misfolded proteins in the endoplasmic reticulum. They study enzymes regulating intracellular amounts of reactive oxygen species as well as the role of chaperones, which are proteins protecting other molecules from damage. These studies will hopefully identify novel targets for cancer treatment.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant №	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
IP2012 048172	<i>The role of thioredoxin/thioredoxin reductase and peroxiredoxins in multiple myeloma</i>	2013–2015	322 400,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
IP2011 012671	<i>Search for target proteins of novel chemical compounds of antitumor activity</i>	2012–2015	384 000,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
1M19/PM11/12/12	<i>Study of antitumor activity of novel inhibitor of oncogenic Pim kinases</i>	2012–2013	80 000,- PLN	Medical University of Warsaw
IP2011 038971	<i>Influence of protein disulphide isomerase inhibition on differentiation of acute myelogenous leukemia</i>	2011–2013	399 600,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
2011/02/A/NZ1/00001	<i>Role of the human RNA exosome catalytic subunit DIS3 in multiple myeloma pathogenesis and cell physiology</i>	2012–2017	2 990 000,- PLN	National Science Centre
2011/01/B/ST4/01130	<i>Mechanisms of photodestruction and photostability - from a single molecule to biological material</i>	2011–2014	1 703 000,- PLN	National Science Centre
N N401 037138	<i>Improvement of the efficacy of photodynamic therapy by the mobilization of dendritic cells</i>	2010–2014	662 339,- PLN	Ministry of Science and Higher Education / National Science Centre

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Firczuk M, Gabrysiak M, Barankiewicz J, Domagala A, Nowis D, Kujawa M, Jankowska-Steifer E, Wachowska M, Glodkowska-Mrowka E, Korsak B, Winiarska M, Golab J. GRP78-targeting subtilase cytotoxin sensitizes cancer cells to photodynamic therapy. Cell Death Dis. 2013;4:e741.	5,3
Malenda A, Skrobanska A, Issat T, Winiarska M, Bil J, Oleszczak B, Sinski M, Firczuk M, Bujnicki JM, Chlebowska J, Staruch AD, Glodkowska-Mrowka E, Kunikowska J, Krolicki L, Szablewski L, Gaciong Z, Koziak K, Jakobisiak M, Golab J, Nowis D. Statins impair glucose uptake in tumor cells. Neoplasia 2012; 14: 311–323.	5,9

Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA: A Cancer J Clin 2011; 61: 250–281.	101,7
Garg A D, Nowis D, Golab J, Vandenabeele P, Krysko D, Agostinis P. Immunogenic cell death, DAMPs and anti-cancer therapeutics: an emerging amalgamation. BBA Reviews Cancer 2010;1805: 53–71.	9,8
Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, Kujawa M, Ratajska A, Wieckowski M, Wilczynski GM, Malinowska M, Bil J, Salwa P, Bugajski M, Wojcik C, Sinski M, Abramczyk P, Winiarska M, Dabrowska-Iwanicka A, Duszynski J, Jakobisiak M, Golab J. Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. Am J Pathol 2010; 176: 2658–2668.	5,2
Bil J, Winiarska M, Nowis D, Bojarczuk K, Dabrowska-Iwanicka A, Basak GW, Sulek K, Jakobisiak M, Golab J. Bortezomib modulates surface CD20 in B-cell malignancies and affects rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity. Blood 2010; 115: 3745–3755.	10,5
Szokalska A, Makowski M, Nowis D, Wilczynski GM, Kujawa M, Wojcik C, Mlynarczuk-Bialy I, Salwa P, Bil J, Janowska S, Agostinis P, Verfaillie T, Bugajski M, Gietka J, Issat T, Glodkowska E, Mrowka P, Stoklosa T, Hamblin MR, Mroz P, Jakobisiak M, Golab J. Proteasome inhibition potentiates antitumor effects of photodynamic therapy in mice through induction of ER stress and unfolded protein response. Cancer Res 2009; 69: 4235–4243.	7,5
Winiarska M, Bil J, Wilczek E, Wilczynski GM, Lekka M, Engelberts JP, Mackus WJM, Gorska E, Bojarski L, Stoklosa T, Nowis D, Kurzaj Z, Makowski M, Glodkowska E, Issat T, Mrowka P, Lasek W, Dabrowska-Iwanicka A, Basak G, Wasik M, Warzocha K, Sinski M, Gaciong Z, Jakobisiak M, Parren P, Golab J. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PLoS Med 2008; 5: e64.	12,1
Nowis D, Legat M, Grzela T, Niderla J, Wilczek E, Wilczynski GM, Glodkowska E, Mrowka P, Issat T, Makowski M, Dulak J, Jozkowicz A, Was H, Adamek M, Wrzosek A, Nazarewski S, Stoklosa T, Jakobisiak M, Golab J. Heme oxygenase (HO-1) protects tumor cells against photodynamic therapy-mediated cytotoxicity. Oncogene 2006; 25: 3365–3374.	6,5
Nowis D, McConnell E, Wojcik C. Destabilization of the VCP-Ufd1-Npl4 complex is associated with decreased levels of ERAD substrates. Exp Cell Res 2006; 312: 2921–2932.	3,7
Nowis D, Makowski M, Stoklosa T, Legat M, Issat T, Golab J. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. Acta Biochim Pol 2005; 52: 339–352.	1,8





Skład zespołu

Team members

Krystian Jażdżewski, MD, PhD

Anna Wójcicka, PhD

Michał Świerniak, PhD

Monika Maciąg, PhD

Małgorzata Czetwertyńska, MD, PhD

Agnieszka Czajka

Kinga Dymecka

Monika Kolanowska

Marta Kotlek

Anna Kubiak

Wojciech Gierlikowski

Dane bibliometryczne lidera grupy

(wg Google Scholar)

Group leader

bibliometrics

based on Google Scholar (K. Jażdżewski)

Impact Factor:

90

Liczba cytowań (Citations):

1588

Indeks Hirscha (h-index):

11

Zespół badawczy Krystiana Jażdżewskiego

Krystian Jażdżewski's
research team



Obszar badawczy

Celem projektu realizowanego przez dr. Jażdżewskiego i jego zespół jest określenie roli mikroRNA w warunkowaniu odpowiedzi na terapię przeciwnowotworowe.

MikroRNA są krótkimi, niekodującymi cząsteczkami RNA, które regulują ekspresję innych genów, wiążąc się z komplementarnymi sekwencjami w ich transkryptach i hamując dalsze etapy syntezy białka. Zmiany ekspresji mikroRNA prowadzą zatem do deregulacji licznych genów, zaburzając właściwy przebieg istotnych procesów komórkowych. Ekspresja mikroRNA jest ściśle tkankowo specyficzna i zmienia się w wielu patologiach. Badania licznych zespołów wskazują na ogromny potencjał mikroRNA w diagnostyce i prognostyce nowotworów, który wynika z dużej informatywności profilów ich ekspresji. Istotne jest też to, że zmiany w ekspresji mikroRNA występują we wczesnych fazach procesu chorobowego, a zatem ich analiza umożliwia wykrycie nowotworu już na etapie jego powstawania.

Prace badawcze dotyczące roli mikroRNA w patogenezie nowotworów skupiają się głównie na analizach ilościowych, tj. poszukujących różnic w profilach ekspresji mikroRNA pomiędzy tkanką objętą procesem nowotworowym i tkanką kontrolną. Badania ostatnich lat wskazują jednak, że różne warianty sekwencji i długości mikroRNA mogą mieć równie istotny udział w warunkowaniu roli mikroRNA w kształtowaniu predyspozycji do rozwoju nowotworów oraz patogenezie procesu nowotworzenia. Doktor Jażdżewski był jednym z pierwszych naukowców, którzy wykazali, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP)

(Research area)

The aim of the project proposed by Dr Jażdżewski and his team is to elucidate the role of microRNA sequence variations in response to cancer treatment.

MicroRNAs are short, non-coding RNAs that regulate the expression of protein-coding genes binding to complementary sequences in their transcripts and inhibiting further steps of protein synthesis. Changes in the levels of microRNAs lead therefore to deregulation of numerous genes, disrupting the physiological course of important cellular processes. Expression of microRNAs is highly tissue-specific and its alterations are observed in numerous pathologies. Numerous studies have revealed a great potential of microRNAs as prognostic and diagnostic tools in cancer, resulting from highly informative status of their expression profiles. In addition, changes in microRNA levels occur in early stages of carcinogenesis, allowing for detection of cancer during its initiation.

Studies on the role of microRNAs in pathogenesis of human cancers have been mainly focused on quantitative differences, i.e. on a search for differences in microRNA expression profiles between cancerous and normal, non-cancerous tissue. However, recent studies revealed that changes in the nucleotide sequence and length of microRNAs could be of no lesser importance in determination of their role in both predisposition to cancers and in the pathogenesis of carcinogenic process. Dr. Jażdżewski was among the first scientists to show that a single nucleotide polymorphism in a gene coding for a microRNA results in produc-

w sekwencji genu kodującego mikroRNA skutkuje powstawaniem dwóch alternatywnych cząsteczek dojrzałego mikroRNA, z których każda ma inny zestaw genów docelowych, inny poziom ekspresji, a w konsekwencji odgrywa zupełnie inną rolę w komórce. Przeprowadzone następnie badania asocjacyjne wykazały, że polimorfizm jest czynnikiem predysponującym do zachorowania na raka brodawkowatego tarczycy (PTC), który jest najczęstszym typem transformacji nowotworowej w gruczole tarczowym. Choć mniej więcej połowa rozpoznanych PTC związana jest z obecnością rearanżacji *RET/PTC* skutkujących zaburzeniem przekazywania sygnałów w ścieżce *RET/PTC-RAS/BRAF*, szczegółowe mechanizmy molekularne odpowiedzialne za inicjację i progresję procesu nowotworzenia w gruczole tarczowym pozostają nadal niewyjaśnione.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy uznać, że właściwe zrozumienie roli mikroRNA w inicjacji i progresji nowotworu wymaga uzyskania pełnej informacji nie tylko na temat ekspresji, ale również na temat sekwencji wszystkich mikroRNA obecnych w danym typie tkanki i zaburzonych w nowotworze. W tym celu, metodą sekwencjonowania nowej generacji, przeanalizowany zostanie transkryptom tkanki tarczycowej oraz tkanki raka brodawkowatego tarczycy. Sekwencjonowanie nowej generacji jest innowacyjną metodą umożliwiającą równoczesną analizę sekwencji i ekspresji genów. W pierwszym etapie zostaną określone sekwencje i poziom ekspresji wszystkich mikroRNA obecnych w tkance tarczycowej, w tym ekspresja różnych izoform znanych mikroRNA, a także zupełnie nowych, nieopisanych dotychczas cząsteczek. Dzięki porównaniu profilów ekspresji mikroRNA pomiędzy tkanką PTC i tkanką kontrolną zostaną zidentyfikowane mikroRNA, których ekspresja jest zaburzona w nowotworze. Dla wszystkich mikroRNA zostaną określone potencjalne geny docelowe, a bezpośrednie oddziaływanie pomiędzy mikroRNA i docelowymi RNA zostaną potwierdzone w bezpośrednich badaniach eksperymentalnych. Rezultatem tej części projektu będzie określenie roli mikroRNA w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy oraz zidentyfikowanie specyficznych dla tego nowotworu profilów ekspresji mikroRNA.

Kolejnym etapem projektu będzie próba skorelowania profilów ekspresji mikroRNA i zmian genetycznych, występujących u pacjentów z PTC, z obrazem klinicznym choroby nowotworowej, czego efektem będzie określenie tła genetycznego każdego pacjenta. Te informacje będą stanowiły istotny krok w kierunku budowania medycyny personalizowanej, w której znajomość molekularnego podłoża choroby umożliwi określenie szans na całkowite wyleczenie i dobór terapii dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta.

tion of two alternative mature microRNAs that exhibit different expression levels and regulate distinct sets of target genes, thus their biological roles differ significantly. Subsequent association study showed that the discovered polymorphism predisposes to papillary thyroid carcinoma (PTC), which is the most common malignancy of the thyroid gland. Although approximately half of all the PTC cases are associated with *RET/PTC* rearrangements, resulting in aberrant *RET/PTC-RAS/BRAF* signalling, detailed molecular mechanisms underlying initiation and progression of thyroid carcinogenesis remain to be elucidated.

As can be therefore concluded, the proper understanding of the role of microRNAs in initiation and progression of cancer requires comprehensive information on the levels and nucleotide sequence of all the microRNAs present in a particular tissue type and aberrant in cancer. To achieve this, the team will employ next-generation deep sequencing to analyze the whole transcriptome of normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. Next-generation sequencing is an innovative method allowing for simultaneous analysis of the sequence and expression levels of genes. In the first stage of the project dr Jażdżewski team will determine and quantitate all the microRNAs that are expressed in the thyroid tissue, including isoforms of already known microRNAs as well as novel, previously unknown microRNA molecules. By running a comparison between normal and PTC tissue expression profiles the team will identify microRNAs whose expression is aberrant in cancer. For all such microRNAs the team will determine putative target genes, and their direct interactions will be confirmed experimentally. The completion of this part of the project will result in elucidation of the role of microRNAs in pathogenesis of papillary thyroid carcinoma and identification of microRNA expression signatures, specific for this cancer.

The next stage of the project will be focused on the search of correlation between microRNA expression profiles and genetic changes occurring in PTC patients with clinical outcome of the disease, what will result in elucidation of each patient's genetic background. This information will serve as an important step towards personalized medicine, in which the knowledge of the molecular background of a disease allows for estimation of chances of successful treatment and for the design of specific therapies, tailored to the needs of a particular patient.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
TEAM/2011-7/3	<i>In search of new pathways of tumorigenesis - genome-wide functional analysis of microRNAs deregulated in human cancers</i>	2011–2015	2 637 500,- PLN	Foundation for Polish Science

FOCUS	<i>The role of microRNA in thyroid cancer</i>	2012–2014	200 000,- PLN	Foundation for Polish Science
2012/07/N/NZ3/02033	<i>Analysis of newly discovered microRNA gene deregulated in papillary thyroid carcinoma</i>	2013–2015	149 500,- PLN	National Science Centre
2012/07/N/NZ3/01515	<i>Functional analysis of RARB gene and its regulatory microRNAs in liver cancer</i>	2013–2015	149 942,- PLN	National Science Centre
2012/07/N/NZ2/01333	<i>Impact of polymorphic microRNA-146a on NTRK2 function in papillary thyroid carcinoma</i>	2013–2015	149 955,- PLN	National Science Centre
Diamont Grant	<i>Analysis of the role of microRNAs on silencing of the expression of tumor suppressor SLC5A8 in papillary thyroid carcinoma</i>	2012–2014	153 200,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
2012/07/D/NZ3/04149	<i>MicroRNA-dependent regulation of iodide transporters: NIS, AIT and Pendrin and aberrations of this process in papillary thyroid carcinoma</i>	2013–2015	499 200,- PLN	National Science Centre

Patenty i zgłoszenia patentowe

Sposób diagnozowania raka wątrobowokomórkowego, zastosowanie markera mikroRNA do diagnozowania zmiany chorobowej w obrębie wątroby, oceny stopnia zaawansowania choroby oraz oceny podatności pacjenta i/lub choroby na zaproponowane leczenie oraz zawierający takie markery zestaw diagnostyczny.

Patent application filed in Polish Patent Bureau (Urząd Patentowy RP) on 14.11.2013. Title: Sposób diagnozowania raka brodawkowego tarczycy, zastosowanie markera mikroRNA do diagnozowania nowotworu tarczycy, oceny stopnia zaawansowania choroby oraz oceny podatności pacjenta i/lub choroby na zaproponowane leczenie oraz zawierający takie markery zestaw diagnostyczny.

(Patents and patent applications)

A method for diagnosis of hepatocellular carcinoma, the use of microRNA marker for diagnosis of a liver disease, its clinical stage and the susceptibility of a patient or a disease to the proposed treatment, together with a diagnostic panel based on the proposed markers.

Patent application filed in Polish Patent Bureau (Urząd Patentowy RP) on 14.11.2013. Title: A method for diagnosis of thyroid carcinoma, the use of microRNA marker for diagnosis of a thyroid cancer, its clinical stage and the susceptibility of a patient or a disease to the proposed treatment, together with a diagnostic panel based on the proposed markers.

29

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Wojcicka A, Czetwertynska M, Swierniak M, Dlugosinska J, Maciag M, Czajka A, Dymecka K, Kubiak A, Kot A, Płoski R, de la Chapelle A, Jazdzewski K 2014 Variants in the ATM-CHEK2-BRCA1 axis determine genetic predisposition and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma. Genes, Chromosomes and Cancer, Mar 6.	3,5
Wojcicka A, de la Chapelle A, Jazdzewski K. 2014 MicroRNA-related sequence variations in human cancers. Human Genetics, Apr;133(4):463–9.	4,5
Swierniak M, Wojcicka A, Czetwertynska M, Stachlewska E, Maciag M, Wiechno W, Gornicka G, Bogdanska M, Koperski L, de la Chapelle A, Jazdzewski K. 2013 In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 98:1401–9.	6,6

Liyanarachchi S, Wojcicka A, Li W, Czetwertynska M, Stachlewska E, Nagy R, Hoag K, Wen B, Ploski R, Ringel MD, Kozłowicz-Gudzinska I, Gierlikowski W, Jazdzewski K, He H, de la Chapelle A. 2013 Cumulative Risk Impact of Five Genetic Variants Associated With Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid 23:1532–40.	3,9
He H, Li W, Wu D, Nagy R, Liyanarachchi S, Akagi K, Jendrzewski J, Jiao H, Hoag K, Wen B, Srinivas M, Waidyaratne G, Wang R, Wojcicka A, Stachlewska E, Czetwertynska M, Dlugosinska J, Gierlikowski W, Ploski R, Krawczyk M, Jazdzewski K, Kere J, Symer DE, Jin V, Wang Q, de la Chapelle A. 2013 Ultra-rare mutation in long-range enhancer predisposes to thyroid carcinoma with high penetrance. PLoS One 8:e61920.	4,2
He H, Bronisz A, Liyanarachchi S, Nagy R, Li W, Huang Y, Akagi K, Saji M, Kula D, Wojcicka A, Nihil S, Wen B, Puch Z, Kalemba M, Stachlewska E, Czetwertynska M, Dlugosinska J, Dymecka K, Ploski R, Krawczyk M, Morrison PJ, Ringel MD, Kloos RT, Jazdzewski K, Symer DE, Vieland VJ, Ostrowski M, Jarzab B, de la Chapelle A. 2013 SRGAP1 is a candidate gene for papillary thyroid carcinoma susceptibility. J Clin Endocrinol Metab 98:973–980.	6,6
de la Chapelle A, Jazdzewski K. 2011 MicroRNAs in Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 96: 3326–3336.	6,7
Jazdzewski K, Boguslawska J, Jendrzewski J, Liyanarachchi S, Pachucki J, Wardyn KA, Nauman A, de la Chapelle A. 2011 Thyroid Hormone Receptor beta (THRB) Is a Major Target Gene for MicroRNAs Deregulated in Papillary Thyroid Carcinoma (PTC). J Clin Endocrinol Metab 96: 546–553.	6,6
Jazdzewski K, de la Chapelle A. 2009 Genomic sequence matters: a SNP in microRNA-146a can turn anti-apoptotic. Cell Cycle 8: 1642–1643.	4,8
Jazdzewski K, Liyanarachchi S, Swierniak M, Pachucki J, Ringel MD, Jarzab B, de la Chapelle A. 2009 Alternative mature microRNAs from passenger strand of pre-miR-146a contribute to predisposition to papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 106:1502–1505.	10,6
Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A. 2008 Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 105:7269–7274.	10,6



OLYMPUS



skład zespołu

Team members

prof. Rafał Płoski, MD, PhD

Grażyna Kostrzewa, MD, PhD

Joanna Kosińska, PhD

Konrad Szumański

Dane bibliometryczne lidera grupy

Group leader
bibliometrics
(R. Płoski)

Impact Factor:

355

Liczba cytowań (Citations):

2278

Indeks Hirscha (h-index):

25

Zespół badawczy Rafała Płoskiego

Rafał Płoski's
research team



Obszar badawczy

Działalność naukowa zespołu prof. Płoskiego skupia się obecnie na identyfikacji defektów genetycznych powodujących niedosłuch oraz choroby kardiologiczne. Równoległy obszar działalności to badania dotyczące defektów genetycznych, które nie są dziedziczne, lecz pojawiają się w grupie komórek w okresie życia pacjenta i mogą się przyczynić do powstania nowotworu. Badania te są prowadzone z wykorzystaniem nowoczesnego aparatu Illumina HiSeq 1500 do sekwencjonowania DNA, który umożliwia wysokoprzepustowe analizy, np. analizę wszystkich ludzkich genów w ramach jednego testu.

Podejście stosowane w badaniach nad rakiem polega na porównaniu DNA z tkanki nowotworowej i DNA ze zdrowych komórek. Stwierdzone różnice są analizowane pod kątem zmian, które nie są przypadkowe, co wskazuje na ich bezpośrednią rolę w powstawaniu i rozwoju choroby i/lub reakcji na leczenie. Badania te wpisują się w popularny obecnie nurt onkologii personalizowanej, tj. podejścia, w którym postępowanie z pacjentem jest ściśle dostosowane do cech genetycznych nowotworu.

Poza sekwencjonowaniem DNA do celów diagnostycznych prof. Płoski prowadzi badania ukierunkowane na identyfikację genów, które bezpośrednio nie wywołują chorób, lecz w pewnych przypadkach podnoszą ryzyko zachorowania. Z reguły badania te nie są przydatne w diagnostyce, jednakże często pozwalają lepiej zrozumieć mechanizm powstawania choroby. Przykładem prac z tej dziedziny są badania, dzięki którym wykryto nowe i nieoczekiwane powiązanie między genetyczną skłonnością do nadwagi

(Research area)

Current research activity of Professor Płoski research team is focused on identification of inherited genetic defects causing deafness and cardiological diseases. A parallel line of work addresses the problem of genetic defects which are not inherited but occur in a subset of cells during patient's life (somatic mutations) and which may lead to cancer. These issues are investigated with the use of the Illumina HiSeq 1500 platform - a modern technology of DNA sequencing which allows extremely high throughput analyses such as, for example, the analysis of all known human genes in a single test.

The approach adopted in cancer studies involves sequence comparison between tumor (cancer tissue) DNA and DNA from healthy cells. The observed differences are scrutinized for changes which are not random and, therefore, likely to be responsible for cancer origin and growth and/or response to therapy. These studies fit in the modern paradigm of personalized oncology, where an optimal patient management should be specifically suited to the genetic makeup of a given tumor.

Apart from DNA sequencing for diagnostic purposes, Professor Płoski is involved in studies aimed at identifying genes which are not a direct cause of diseases but which increase the risk of acquiring certain disorders. Even though such studies are generally not useful for diagnosis or treatment, they greatly contribute to the understanding of disease pathophysiology. The studies carried out recently have demonstrated some new and unexpected links, such as the relationship between predisposi-

o mniejszym ryzykiem alkoholizmu/samobójstwa lub powiązanie metabolizmu pewnych witamin z uszkodzeniem słuchu.

tion to obesity and a decreased tendency to become an alcoholic or commit suicide, or a connection between vitamin metabolism and hearing impairment.

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Lugowska A, Poninska J, Krajewski P, Broda G, Ploski R. Population carrier rates of pathogenic ARSA gene mutations: Is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed? PLoS One 2011; 6: e20218.	4,4
Sobczyk-Kopciol A, Broda G, Wojnar M, Kurjata P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Ploski R. Inverse association of the obesity predisposing FTO rs9939609 genotype with alcohol consumption and risk for alcohol dependence. Addiction 2011; 106: 739–748.	4,3
Poninska J, Samolinski B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lipiec A, Piekarska B, Komorowski J, Krzych-Falta E, Namyslowski A, Borowicz J, Kostrzewa G, Majewski S, Ploski R. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: A study in ECAP cohort. PLoS One 2011; 18: e16933.	4,4
Pollak A, Mueller-Malesinska M, Skorka A, Kostrzewa G, Oldak M, Korniszewski L, Skarzynski H, Ploski R. GJB2 and hearing impairment: promoter defects do not explain the excess of monoallelic mutations. J Med Genet 2008; 45: 607–608.	5,7
Lao O, Lu TT, Nothnagel M, Junge O, Freitag-Wolf S, Caliebe A, Balascakova M, Bertranpetit J, Bindoff LA, Comas D, Hoimlund G, Kouvatsi A, Macek M, Mollet I, Parson W, Palo J, Ploski R, Sajantila A, Tagliabracci A, Gether U, Werge T, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Gieger C, Wichmann HE, Ruther A, Schreiber S, Becker C, Nurnberg P, Nelson MR, Krawczak M, Kayser M. Correlation between genetic and geographic structure in Europe. Current Biol 2008; 18: 1241–1248.	10,7
Pollak A, Skorka A, Mueller-Malesinska M, Kostrzewa G, Kisiel B, Waligora J, Krajewski P, Oldak M, Korniszewski L, Skarzynski H, Ploski R. M34T and V37I mutations in GJB2 associated hearing impairment: Evidence for pathogenicity and reduced penetrance. Am J Med Genet Part A 2007; 143A: 2534–2543.	2,4
Kayser M, Lao O, Anslinger K, Augustin C, Bargel G, Edelmann J, Elias S, Heinrich M, Henke J, Henke L, Hohoff C, Illing A, Jonkisz A, Kuzniar P, Lebioda A, Lessig R, Lewicki S, Maciejewska A, Monies D, Pawlowski R, Poetsch M, Schmid D, Schmidt U, Schneider P, Stradmann-Bellinghausen B, Szibor R, Wegener R, Wozniak M, Zoledziwska M, Roewer L, Dobosz T, Ploski R. Significant genetic differentiation between Poland and Germany follows present-day political borders, as revealed by Y-chromosome analysis. Hum Genet 2005; 117: 428–443.	4,3
Snoeckx RL, Huygen PLM, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, Mueller-Malesinska M, Pollak A, Ploski R, Murgia A, Orzan E, Castorina P, Ambrosetti U, Nowakowska-Szyrwinska E, Bal J, Wiszniewski W, Janecke AR, Nekahm-Heis DN, Seeman P, Bendova O, Kenna MA, Frangulov A, Rehm HL, Tekin M, Incesulu A, Dahl HHM, du Sart D, Jenkins L, Lucas D, Glindzic MB, Avraham KB, Brownstein Z, del Castillo I, Moreno F, Blin N, Pfister M, Sziklai I, Toth T, Kelley PM, Cohn ES, Van Maldergem L, Hilbert P, Roux AF, Mondain M, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ, Lopponen T, Lopponen H, Parving A, Gronskov K, Schrijver I, Roberson J, Gualandi F, Martini A, Lina-Granade G, Pallares-Ruiz N, Correia C, Fialho G, Cryns K, Hilgert N, Van de Heyning P, Nishimura CJ, Smith, RJH, Van Camp G. GJB2 mutations and degree of hearing loss: A multicenter study. Am J Hum Genet 2005; 77: 945–957.	12,6
Ploski R, Wozniak M, Pawlowski R, Monies DM, Branicki W, Kupiec T, Kloosterman A, Dobosz T, Bosch E, Nowak M, Lessig R, Jobling MA, Roewer L, Kayser M. Homogeneity and distinctiveness of Polish paternal lineages revealed by Y chromosome microsatellite haplotype analysis. Hum Genet 2002; 10: 592–600.	3,4
Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. HLA-DQ(α -1*0501, β -1*0201)-associated susceptibility in celiac disease - a possible gene dosage effect of DQB1*0201. Tissue Antigens 1993; 41: 173–177.	3,4





Skład zespołu

Team members

Paweł Włodarski, MD, DMD, PhD
Ryszard Galus, MD, PhD
Magdalena Banach-Orłowska, PhD
Łukasz Hutnik, MD
Emir Sajad, MD
Magdalena Bałkowiec
Wiktor Paskal
Maria Różańska

Dane bibliometryczne lidera grupy

Group leader
bibliometrics based on
Google Scholar
(P. Włodarski)

Impact Factor:

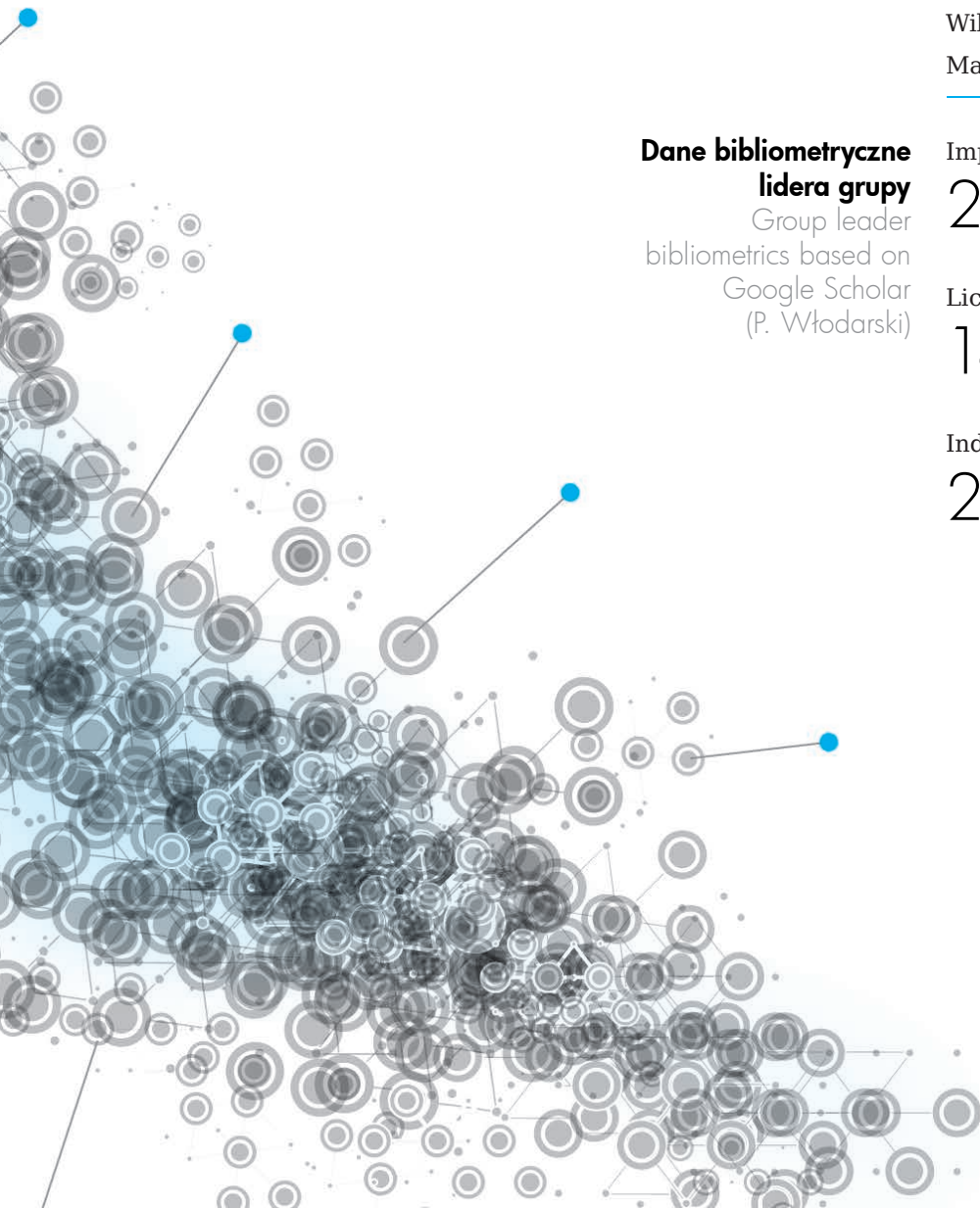
289

Liczba cytowań (Citations):

1818

Indeks Hirscha (h-index):

20



Zespół badawczy Pawła Włodarskiego

Paweł Włodarski's
research team



Obszar badawczy

Wiodącym tematem badań zespołu dr Włodarskiego jest epigenetyczna regulacja procesów przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. ECM) – białkowej struktury scalającej komórki tkanek i narządów. Przebudowa ECM, która jest szczególnie dynamiczna nie tylko w procesach regeneracji narządów, w tworzeniu naczyń i w przebudowie tkanek lecz także w czasie rozwoju i wzrostu nowotworów, jest związana z aktywnością metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. MMP). Są to enzymy degradujące substancję zewnątrzkomórkową, stale obecne w przestrzeni międzykomórkowej w formie nieczynnej, związanej z ich naturalnymi inhibitorami – białkami nazywanymi tkankowymi inhibitorami MMP (ang. Tissue Inhibitors of MMP - TIMP)

Wytwarzanie tych inhibitorów podlega wielorakiej regulacji. Zespół dr Włodarskiego prowadzi badania epigenetycznej regulacji wytwarzania TIMP, np. w drodze metylacji promotora tego genu i/lub poprzez działanie małych, niekodujących cząsteczek RNA – mikroRNA (miRNA). Bada mechanizm, w którym poziom TIMP ulega obniżeniu w przebiegu raków jajnika lub prostaty oraz w przebiegu endometriozy – częstego, wywołującego niepłodność schorzenia związanego z powstawaniem ognisk tkanki endometrium poza jamą macicy (ektopowo).

Badania endometriozy są też obiektem badań zespołu na innej płaszczyźnie. Choroba ta, prowadząca u niektórych chorych do rozwoju raka jajnika, powstaje w niewyjaśnionym dotąd mechanizmie gdyż pochodzenie ektopowych komórek endo-

(Research area)

The leading research topic of dr Włodarski team is epigenetic regulation of remodeling of the extracellular matrix (ECM), a protein substance that integrates cells forming tissues and organs. ECM is being dynamically remodeled not only in course of organ regeneration, blood vessels formation or tissue remodeling, but is also highly involved in development and growth of cancer. ECM stability depends on activity of the matrix metalloproteinases (MMP). These are enzymes permanently present in ECM in the inactive form, bound to their natural inhibitors, proteins named tissue inhibitors of MMP - TIMP.

Production of TIMPs is controlled in several ways. Dr Włodarski's team investigates epigenetic regulation of TIMP expression, e.g. through methylation of promoter region of these genes or interaction with small, noncoding RNA - microRNA (miRNA). The group works on mechanisms in which expression of certain TIMPs decreases in course of prostate or ovarian cancer and in endometriosis - frequent disorder that causes infertility and is connected with formation of endometrial tissue outside uterus (so called "ectopic endometrium").

Endometriosis is in the scope of group's research also in the other aspect. This common disorder, that leads in some cases to ovarian cancer, develops in yet unidentified mechanism, since the origin of cells forming ectopic endometrium has not been determined up to date. The group attempts to reveal the source of these cells by identifying signature of somatic mutations in ectopic and eutopic (located in uterus) endometrium. If this

metrialnych nie zostało dotąd jednoznacznie określone. Zespół podejmuje obecnie próbę ustalenia z jakiego źródła wywodzą się komórki ektopowego endometrium badając sygnaturę mutacji somatycznych w komórkach ektopowego i eutopowego (prawidłowo zlokalizowanego) endometrium. Ustalenie pochodzenia zmian ektopowych może być jednym z fundamentalnych odkryć w badaniach nad patogenezą endometriozy.

Inny nurt badań zespołu stanowi poszukiwanie polimorfizmów DNA, prowadzących do zwiększonej bądź zmniejszonej wrażliwości danego genu na regulację cząsteczkami miRNA. Zespołowi udało się na przykład wykazać, że polimorfizm genu *TGFβR1*, który nie wpływa na funkcję wątroby u ludzi zdrowych, okazuje się być istotnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C.

W ostatnim czasie zespół podjął współpracę z naukowcami z Politechniki Warszawskiej prowadząc wspólne badania nad rozwojem nowych nanocząsteczkowych leków przeciwnowotworowych. Nanocząsteczkowe nośniki polisacharydowe, opracowane przez zespół prof. Tomasza Ciacha z Laboratorium Inżynierii Biomedycznej Politechniki Warszawskiej, koniugowane z klasycznymi chemoterapeutykami wykazują szczególne właściwości farmakokinetyczne, stwarzające nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu nowotworów. Zespół dr Włodarskiego zajmuje się badaniem tych nanomolekuł w modelach *in vitro* i *in vivo*.

research is successful, a truly fundamental question on pathogenesis of endometriosis will be answered.

Another line of dr Włodarski investigation is connected with seeking polymorphisms in the DNA sequence, which render a given gene prone or resistant to regulation by miRNA. For example, they have found that certain polymorphisms in the *TGFβR1* gene sequence, which has no effect on the function of the liver in healthy individuals, turns out to be a very important prognostic factor in patients infected with hepatitis C virus.

The group has an ongoing collaboration with researchers from Warsaw University of Technology developing novel anti-cancer drugs. Polysaccharide nano drug delivery system developed by prof. Tomasz Ciach at Biomedical Engineering Laboratory, Warsaw University of Technology, conjugated with established chemotherapeutics present unique pharmacokinetic properties, that open new venues in cancer therapy. Dr Włodarski and his group are investigating the efficacy of this nanoparticles *in vitro* and *in vivo*.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant №	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
2011/03/N/NZ3/03870	<i>The regulatory role of single nucleotide polymorphism in 3'UTR regions of TGFβ-1 receptor genes in hepatocytes</i>	2012–2014	192 060,- PLN	National Science Centre
2011/03/N/NZ5/05899	<i>Epigenetic regulation of expression of genes involved in extracellular matrix remodeling and angiogenesis during development of endometriosis</i>	2012–2014	247 500,- PLN	National Science Centre
2013/09/B/NZ5/00790	<i>Exome-wide search for somatic mutations in pathogenesis of endometriosis</i>	2014–2016	992 405,- PLN	National Science Centre

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Stoklosa T, Głodkowska-Mrowka E, Hoser G, Kielak M, Seferynska I, Włodarski P. Diverse Mechanisms of mTOR Activation in Chronic and Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia. Exp Hematol. 2013 May; 41(5):462-9.	2,9
Sajjad EA, Zielinski G, Maksymowicz M, Hutnik L, Bednarczuk T, Włodarski P. mTOR is frequently active in GH-secreting pituitary adenomas without Influencing their morphopathological features. Endocr Pathol 2013; 24: 11–19.	1,6

Bil J, Wlodarski P, Winiarska M, Kurzaj Z, Issat T, Jozkowicz A, Wegiel B, Dulak J, Golab J. Photodynamic therapy-driven induction of suicide cytosine deaminase gene. Cancer Lett 2010; 290: 216–222.	4,8
Lugowska A, Ploski R, Wlodarski P, Tylki-Szymanska A. Molecular bases of metachromatic leukodystrophy in Polish patients. J Hum Genet 2010; 55: 394–396.	2,4
Barylko B, Mao YS, Wlodarski P, Jung G, Binns DD, Sun HQ, Yin HL, Albanesi JP. Palmitoylation controls the catalytic activity and subcellular distribution of phosphatidylinositol 4-kinase II α . J Biol Chem 2009; 284: 9994–10003.	5,3
Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. Lancet Oncol 2008; 9: 73–79.	13,2
Jung G, Wang J, Wlodarski P, Barylko B, Binns DD, Shu H, Yin HL, Albanesi JP. Molecular determinants of activation and membrane targeting of phosphatidylinositol 4-kinase II β . Biochem J 2008; 409: 501–509.	4,3
Wlodarski P, Zhang Q, Liu X, Kasprzycka M, Marzec M, Wasik MA. PU.1 activates transcription of SHP-1 gene in hematopoietic cells. J Biol Chem 2007; 282: 6316–6323.	5,5
Jozwiak J, Grajkowska W, Wlodarski P. Pathogenesis of medulloblastoma and current treatment outlook. Med Res Rev 2007; 27: 869–90.	7,2
Wlodarski P, Kasprzycka M, Liu X, Marzec M, Robertson ES, Slupianek A, Wasik MA. Activation of mammalian target of rapamycin in transformed B lymphocytes is nutrient dependent but independent of AKT mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase, insulin growth factor-I, and serum. Cancer Res 2005; 65: 7800–7808.	7,6
Wlodarski P, Wasik M, Ratajczak MZ, Sevigani C, Hoser G, Kawiak J, Gewirtz AM, Calabretta B, Skorski T. Role of p53 in hematopoietic recovery after cytotoxic treatment. Blood 1998; 91: 2998–3006.	8,3
Stoklosa T, Glodkowska-Mrowka E, Hoser G, Kielak M, Seferynska I, Wlodarski P. Diverse Mechanisms of mTOR Activation in Chronic and Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia. Exp Hematol 2013; 41: 462–469.	3,1





Skład zespołu

Team members

Magdalena Winiarska, PhD

Beata Pyrzyńska, PhD

Kamil Bojarczuk

Małgorzata Wańczyk

Michał Dwojak

Nina Miązek

Piotr Zapała

Marta Siernicka

Dane bibliometryczne lidera grupy

Group leader
bibliometrics
(M. Winiarska)

Impact Factor:

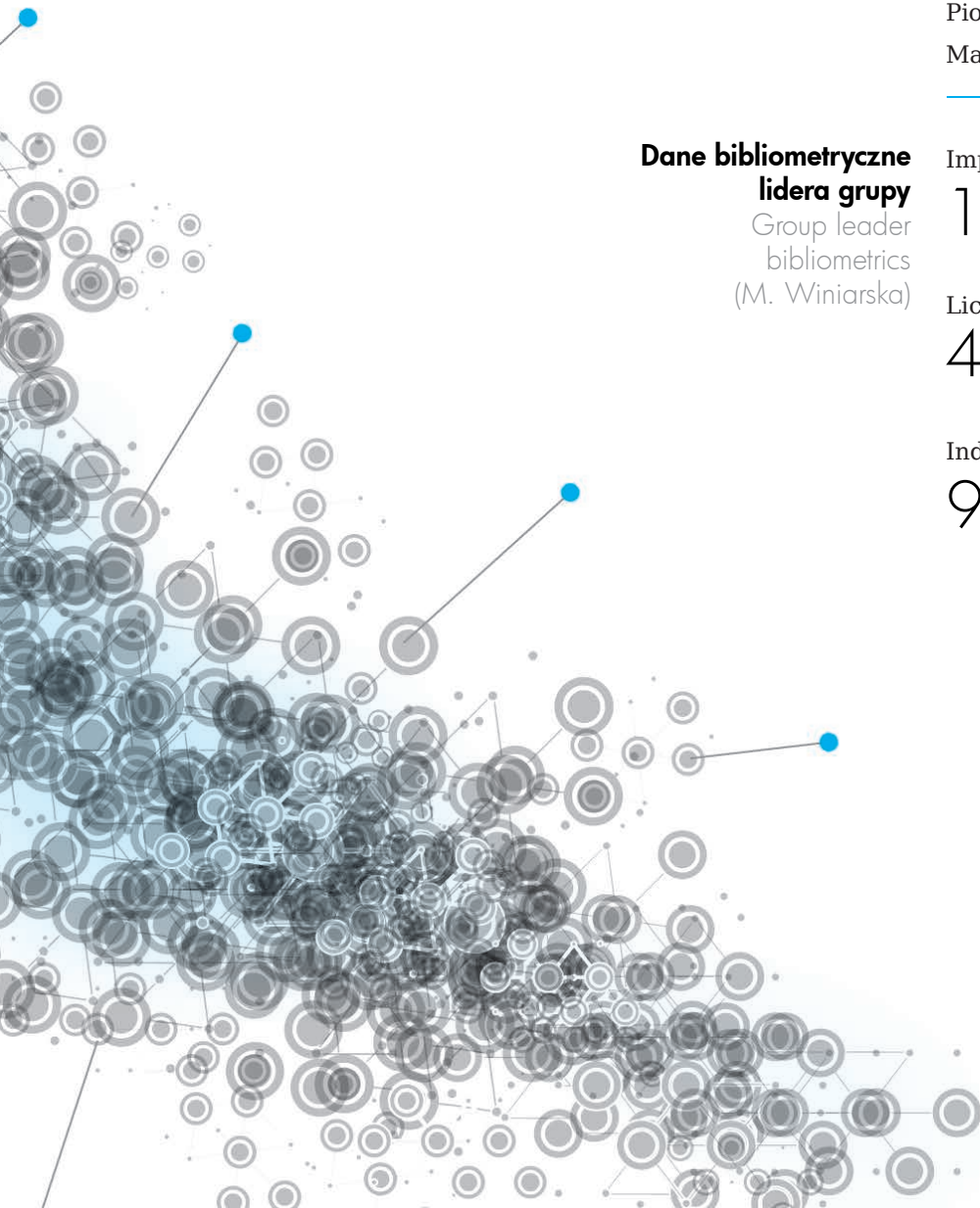
116

Liczba cytowań (Citations):

468

Indeks Hirscha (h-index):

9



Zespół badawczy Magdaleny Winiarskiej

Magdalena Winiarska's
research team



Obszar badawczy

Badania zespołu prowadzonego przez dr. Winiarską dotyczą poszukiwania mechanizmów związanych z działaniem przeciwnowotworowym przeciwciał rozpoznających cząsteczkę CD20. Cząsteczka CD20 jest białkiem występującym na powierzchni zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo limfocytów B. Stanowi ona doskonały cel dla terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych, powszechnie stosowanych w klinicznym leczeniu rozrostów nowotworowych wywodzących się z limfocytów B, takich jak chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfatyczna. Chociaż terapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 charakteryzuje się wysoką skutecznością, niską toksycznością i niewielkimi działaniami niepożądanymi w porównaniu z innymi metodami terapeutycznymi, u znacznej części pacjentów dochodzi do rozwoju oporności na nią. Do tej pory nie zidentyfikowano jednoznacznie przyczyn tego zjawiska.

Działanie przeciwnowotworowe przeciwciał anti-CD20 jest związane z aktywacją mechanizmów efektorowych zależnych od układu odpornościowego – kaskady dopełniacza (CDC), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz immunofagocytozy. Wykazano, że skuteczność przeciwciał anti-CD20 zależy w dużej mierze od ilości antygenu CD20 w błonie komórek nowotworowych.

Celem badań zespołu prowadzonego przez dr. Winiarską jest identyfikacja czynników odpowiedzialnych za rozwój oporności na działanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. W swojej pracy naukowcy koncentrują się na poszukiwaniu sposobów na regulację ekspresji antygenu CD20 w komórkach nowotworowych.

(Research area)

Most of the current research of Dr Winiarska is aimed at elucidating the molecular mechanisms of antitumor effects of anti-CD20 monoclonal antibodies (mAbs). CD20, a protein widely expressed on the surface of normal and malignant B-cells, is an excellent molecular target for mAbs. Anti-CD20 mAbs have greatly improved the outcome of patients with B-cell malignancies, such as non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). However, it has been observed that even when patients achieve complete response they eventually relapse and succumb to the neoplastic disease. As of yet, little is known about the molecular mechanisms governing the resistance to anti-CD20 mAbs.

Antitumor action of these antibodies results from triggering effector mechanisms of immune response, namely complement-dependent cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and immunophagocytosis. It has been demonstrated that antitumor effects of anti-CD20 mAbs is strictly correlated with the level of CD20 protein in the cell membrane of tumor cells.

The aim of the research is to identify new key modulators responsible for resistance to anti-CD20 monoclonal antibody-based therapeutic modalities. The team is focused on pathways regulating the expression of CD20 antigen in tumor cells. Dr Winiarska team experiments are performed in models of both the established cancer cell lines and patient-obtained samples. The results of the studies will help to determine potential targets affecting both CDC and ADCC.

W stosunku do istniejących już badań wyniki prowadzonych przez zespół dr Winiarskiej eksperymentów wnoszą nową wiedzę o losach CD20 w komórce oraz czynnikach wpływających na zdolność przeciwciał anti-CD20 do indukcji CDC oraz ADCC. W przyszłości mogą one przyczynić się do wytypowania na poziomie molekularnym najlepszych schematów terapeutycznych z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 oraz do poprawy efektów leczenia pacjentów chorujących na rozrosty hematologiczne wywodzące się z linii rozwojowej limfocytów B.

This knowledge will be necessary to optimize current therapies for more effective tumor cell destruction by anti-CD20 mAbs in patients with NHL and CLL.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
IP2011 060271, Iuventus Plus	<i>Influence of histone deacetylases inhibitors on CD20 expression in normal and malignant B cells</i>	2012–2014	410 000,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
159542	<i>Development of technology for exploration and methods of preparation of fully human antibodies</i>	2009–2012	2 775 065,- PLN	National Centre for Research and Development
1M19/3DG4/12, Diamond Grant	<i>Influence of inhibition of histone deacetylases (HDACs) on the efficacy of selected antitumor therapies in the model of human tumors originating from B-cells</i>	2012–2015	200 000,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
159542	<i>Influence of the B cell receptor (BCR) signaling pathways on CD20 levels in tumor cells and antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies</i>	2013–2016	786 000,- PLN	National Science Center

Współpraca (Major cooperations)

Naukowiec (name)	Instytucja (institution)
Przemysław Juszczyński, MD, PhD	Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland
Marcin Okroj, PhD	Lund University, Department of Laboratory Medicine, Malmö University Hospital, Sweden
Daniel Olive, PhD	Marseilles Cancer Research Center, Marseille, France

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Winiarska M, Nowis D, Bil J, Głodkowska-Mrowka E, Muchowicz A, Wanczyk M, Bojarczuk K, Dwojak M, Firczuk M, Wilczek E, Wachowska M, Roszczenko K, Miaczynska M, Chlebowska J, Basak GW, Golab J. Prenyltransferases regulate CD20 protein levels and influence anti-CD20 monoclonal antibody-mediated activation of complement-dependent cytotoxicity. J Biol Chem 2012; 287: 31983–31993.	4,7

Malenda A, Skrobanska A, Issat T, Winiarska M, Bil J, Oleszczak B, Sinski M, Firczuk M, Bujnicki JM, Chlebowska J, Staruch AD, Glodkowska-Mrowka E, Kunikowska J, Krolicki L, Szablewski L, Gaciong Z, Koziak K, Jakobisiak M, Golab J, Nowis D. Statins impair glucose uptake in tumor cells. Neoplasia 2012; 14: 311–323.	5,9
Wilczek E, Szparecki G, Lukasik D, Koperski L, Winiarska M, Wilczynski GM, Wasiutynski A, Gornicka B. Loss of the orphan nuclear receptor SHP is more pronounced in fibrolamellar carcinoma than in typical hepatocellular carcinoma. PLoS One 2012; 7: e30944.	4,4
Winiarska M, Glodkowska-Mrowka E, Bil J, Golab J. Molecular mechanisms of the antitumor effects of anti-CD20 antibodies. Front Biosci 2011; 16: 277–306.	3,5
Wanczyk M, Roszczenko K, Marcinkiewicz K, Bojarczuk K, Kowara M, Winiarska M. HDACi - going through the mechanisms. Front Biosci 2011; 16: 340–359.	3,5
Winiarska M, Bil J, Nowis D, Golab J. Proteolytic pathways involved in modulation of CD20 levels. Autophagy 2010; 6: 810–812.	6,6
Bil J, Winiarska M, Nowis D, Bojarczuk K, Dabrowska-Iwanicka A, Basak GW, Sulek K, Jakobisiak M, Golab J. Bortezomib modulates surface CD20 in B-cell malignancies and affects rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity. Blood 2010; 115: 3745–3755.	10,5
Winiarska M, Bil J, Wilczek E, Wilczynski GM, Lekka M, Engelberts PJ, Mackus WJM, Gorska E, Bojarski L, Stoklosa T, Nowis D, Kurzaj Z, Makowski M, Glodkowska E, Issat T, Mrowka P, Lasek W, Dabrowska-Iwanicka A, Basak GW, Wasik M, Warzocha K, Sinski M, Gaciong Z, Jakobisiak M, Parren PWI, Golab J. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PLoS Med 2008; 5: e64.	12,1
Wilczek E, Rzepko R, Nowis D, Legat M, Golab J, Glab M, Gorlewicz A, Konopacki F, Mazurkiewicz M, Sladowski D, Gornicka B, Wasiutynski A, Wilczynski GM. The possible role of factor H in colon cancer resistance to complement attack. Int J Cancer 2008; 122: 2030–2037.	4,7
Nowis D, Legat M, Grzela T, Niderla J, Wilczek E, Wilczynski GM, Glodkowska E, Mrowka P, Issat T, Dulak J, Jozkowicz A, Was H, Adamek M, Wrzosek A, Nazarewski S, Makowski M, Stoklosa T, Jakobisiak M, Golab J. Heme oxygenase-1 protects tumor cells against photodynamic therapy-mediated cytotoxicity. Oncogene 2006; 25: 3365–3374.	6,5





Skład zespołu

Team members

Tomasz Stokłosa, MD, PhD

Eliza Głodkowska-Mrówka, MD

Joanna Drzewińska-Chańko, PhD

Marcin Machnicki

Katarzyna Bajorek

Dane bibliometryczne lidera grupy

(wg Google Scholar)

Group leader

bibliometrics based on

Google Scholar

(T. Stokłosa)

Impact Factor:

215

Liczba cytowań (Citations):

1436

Indeks Hirscha (h-index):

22

Zespół badawczy Tomasza Stokłosa

Tomasz Stokłosa's
research team



Obszar badawczy

Zespół dr. Tomasza Stokłosa jest zaangażowany w badania nad lekoopornością w nowotworach ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu krwiotwórczego.

Ostatnie postępy w terapii celowanej przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) przy zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych, takich jak imatynib, czy inhibitorów drugiej generacji (dasatynib czy nilotinib) są przykładem jednego z największych sukcesów w onkologii. Jednak znaczna część chorych nie odnosi z tego korzyści z powodu lekooporności, która pozostaje jednym z głównych problemów w skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Zaburzenia w rozpoznawaniu i naprawianiu uszkodzeń DNA są jedną z głównych przyczyn lekooporności.

Zespół dr. Stokłosa w kooperacji z międzynarodowymi ośrodkami naukowymi jest zaangażowany od dłuższego czasu w badania nad tymi zjawiskami, ze szczególnym uwzględnieniem roli białczkowych komórek macierzystych. Niedawno rozpoczęto również realizację projektu dotyczącego innego nowotworu układu krwiotwórczego, przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), w której nie udało się osiągnąć takiego sukcesu terapeutycznego jak w PBSz. PBL jest najczęściej rozpoznawaną białaczką u dorosłych, ale nie ma dotychczas terapii pozwalającej na całkowite wyleczenie z tej choroby.

W ostatnich latach odkryto nowe mechanizmy progresji tego nowotworu, jak również opisano potencjalne nowe cele molekularne dla terapii. Liczne obserwacje pozwalają przypuszczać, że znaczna grupa chorych na PBL mogłaby również skorzystać z terapii inhibi-

(Research area)

Dr Tomasz Stokłosa group is studying mechanisms of drug resistance in tumors with the main focus on haematological malignancies.

Recent advances in the targeted treatment of chronic myeloid leukaemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKI), such as imatinib and second-generation compounds (e.g. dasatinib and nilotinib), represent one of the most successful stories in cancer treatment. However significant number of patients may not benefit from this therapy due to drug resistance which remains one of the major obstacles in the successful treatment of neoplastic diseases. Aberrant DNA damage response in tumor cells may be one of the major causes of drug resistance.

Dr Stokłosa team in collaboration with international partners has been studying for several years dysfunction of DNA repair mechanisms in chronic myeloid leukemia with special focus on leukemia stem cells. Recently we have also started project related to another common hematologic malignancy, namely chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in which such progress in therapy as in CML has not been achieved yet. CLL remains the most often diagnosed leukaemia in adults and there is no curative treatment for this disease.

Recently, several novel mechanisms of tumour progression as well as potential targets were characterized in this disease giving an opportunity to propose new treatment approaches. There are several observations in the recent literature showing

torami kinaz tyrozynowych, jednak brakuje wiedzy i potencjalnych markerów predykcyjnych. Dlatego zamierza badać potencjalne cele dla terapii inhibitorami w komórkach PBL od chorych, przy użyciu zaawansowanych technik do badania ekspresji genów (aby otrzymać tzw. sygnaturę molekularną leku).

Grupa dr. Stokłosa planuje również zastosowanie nowo nabytej platformy do głębokiego sekwencjonowania (zwanego też sekwencjonowaniem następczej generacji) w celu sekwencjonowania eksomów i znalezienia nowych mutacji o potencjalnym znaczeniu klinicznym w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego takich jak PBS czy PBL, ale również innych nowotworów. Warto dodać, iż we wszystkich projektach badawczych szczególny nacisk kładziony jest na szkolenie interdyscyplinarne młodych badaczy.

that TKI might be effective in CLL, however detailed mechanisms of action and potential markers of sensitivity to these drugs are missing. Therefore, the team is planning to investigate potential pathways and targets for TKIs in CLL cells, employing gene expression profiling (GEP) analysis (to obtain molecular signature).

Dr Stokłosa team is also planning to use newly-acquired next-generation sequencing platform for exome sequencing to find new genetic aberrations in haematological malignancies such as CML and CLL and in other human tumors. It is worth to add that all dr Stokłosa research activities aim to foster the interdisciplinary training of young researchers.

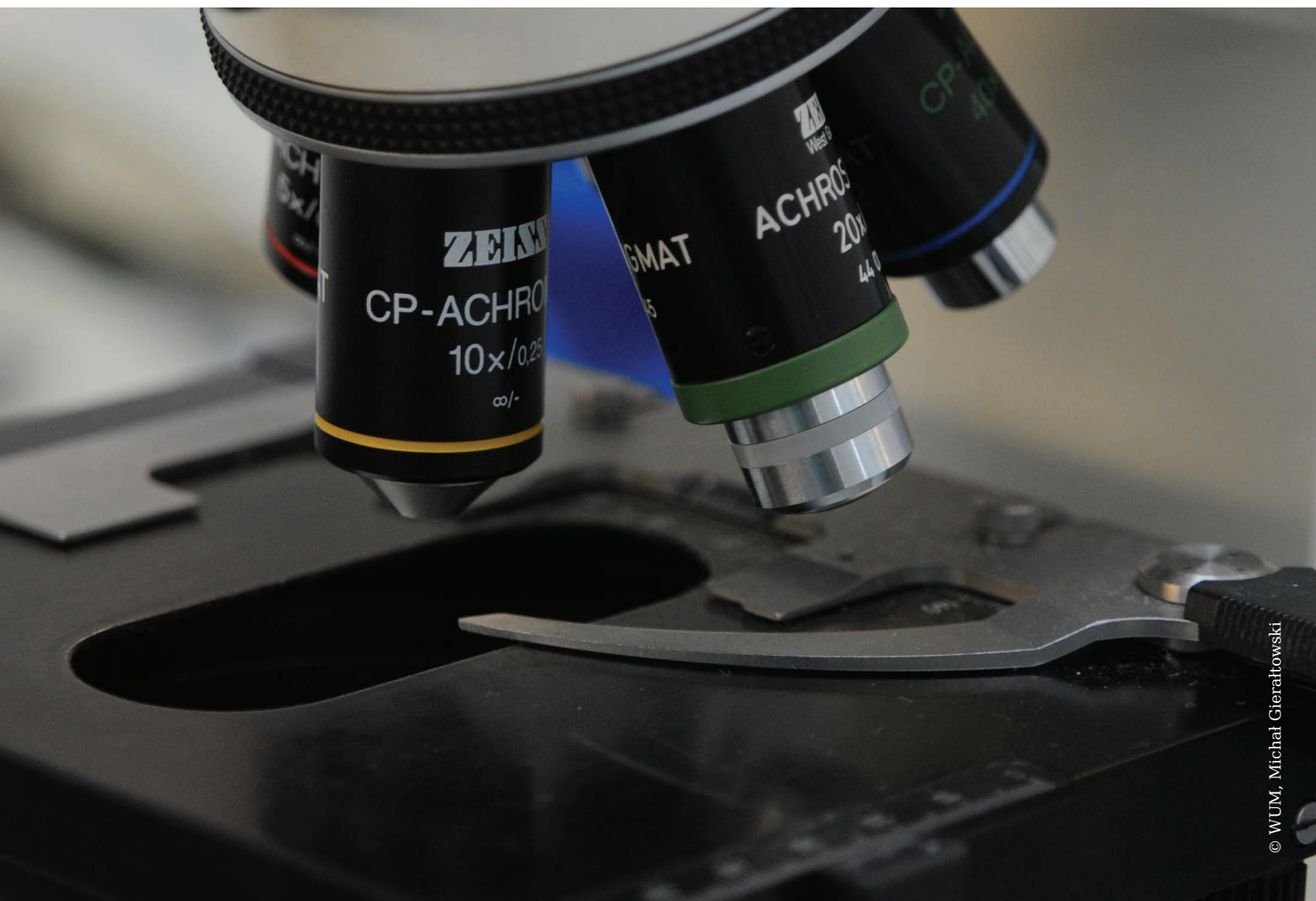
Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
N N402 676540	<i>Określenie sygnatury molekularnej dasatynibu w przewlekłej białacze limfocytowej oraz próby potęgowania jego działania przeciwbiałaczkowego</i>	2011–2014	334 292,- PLN	National Science Center
N N401 594740	<i>Badanie mechanizmów oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych w przewlekłej białacze szpikowej oraz próby jej przełamania</i>	2011–2013	197 365,- PLN	National Science Center
1M19/PM14D	<i>Zmiany poziomu ekspresji białek z rodziny IAP w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej i ich wartość prognostyczna/predykcyjna</i>	2013	45 000,- PLN	Young Investigator Grant from Medical University of Warsaw

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Bolton-Gillespie E, Schemionek M, Klein HU, Flis S, Hoser G, Lange T, Nieborowska-Skorska M, Maier J, Kerstiens L, Koptyra M, Müller MC, Modi H, Stokłosa T, Seferynska I, Bhatia R, Holyoake TL, Koschmieder S, Skorski T. Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. Blood 2013; 121: 4175–4183.	9,8
Stokłosa T, Glodkowska-Mrowka E, Hoser G, Kielak M, Seferynska I, Włodarski P. Diverse mechanisms of mTOR activation in chronic and blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Exp Hematol 2013; 41: 462–469.	2,9
Machnicki M, Glodkowska-Mrowka E, Lewandowski T, Płoski R, Włodarski P, Stokłosa T. ARMS-PCR for detection of BRAF V600E hotspot mutation in comparison with real-time PCR-based techniques. Acta Biochim Pol 2013; 60: 57–64.	1,4
Kusio-Kobialka M, Podrzywalow-Bartnicka P, Peidis P, Glodkowska-Mrowka E, Wolanin K, Leszak G, Seferynska I, Stokłosa T, Koromilas AE, Piwocka K. The PERK-eIF2 α phosphorylation arm is a pro-survival pathway of BCR-ABL signaling and confers resistance to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia cells. Cell Cycle 2012; 11: 4069–4078.	5,3

Nieborowska-Skorska M, Kopinski PK, Ray R, Hoser G, Ngaba D, Flis S, Cramer K, Reddy MR, Koptyra M, Penserga T, Glodkowska-Mrowka E, Bolton E, Holyoake TL, Eaves CJ, Cerny-Reiterer S, Valent P, Hochhaus A, Hughes TP, van der Kuip H, Sattler M, Wiktor-Jedrzejczak W, Richardson C, Dorrance A, Stoklosa T, Williams DA, Skorski T. Rac2-mitochondrial respiratory chain complex III-generated ROS cause genomic instability in chronic myeloid leukemia stem cells and primitive progenitors. Blood 2012 ; 119 : 4253–4263.	9,8
Grzybowski M, Glodkowska-Mrowka E, Stoklosa T, Gryko DT. Bright, Color-tunable fluorescent dyes based on π -expanded diketopyrrolopyrroles. Organic Lett 2012 ; 14 : 2670–2673.	5,8
Drzewinska J, Appelhans D, Voit B, Bryszewska M, Klajnert B. Poly(propylene imine) dendrimers modified with maltose or maltotriose protect phosphorothioate oligodeoxynucleotides against nuclease activity. Biochem Biophys Res Commun 2012 ; 12 : 197–201.	2,4
Virgili A, Koptyra M, Dasgupta Y, Glodkowska-Mrowka E, Stoklosa T, Nacheva EP, Skorski T. Imatinib sensitivity in BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia cells is regulated by the remaining normal ABL1 allele. Cancer Res 2011 ; 71 : 5381–5386.	7,8
Koptyra M, Stoklosa T, Hoser G, Glodkowska-Mrowka E, Seferynska I, Klejman A, Blasiak J, Skorski T. Monoubiquitinated Fanconi anemia D2 (FANCD2-Ub) is required for BCR-ABL1 kinase-induced leukemogenesis. Leukemia 2011 ; 25 : 1259–1267.	9,5
Stoklosa T, Poplawski T, Koptyra M, Nieborowska-Skorska M, Basak G, Slupianek A, Rayevskaya M, Seferynska I, Herrera L, Blasiak J, Skorski T. BCR/ABL inhibits mismatch repair to protect from apoptosis and induce point mutations. Cancer Research 2008 ; 68 : 2576–2580.	7,5





skład zespołu

Team members

Radosław Zagożdżon, MD, PhD

Małgorzata Bajor, PhD

Paweł Gaj, PhD

Piotr Stawiński

Sławomir Gruca

Marta Januszewska

Paweł Koczara

Dane bibliometryczne

lidera grupy

(wg SCOPUS)

Group leader

bibliometrics

based on SCOPUS

(R. Zagożdżon)

Impact Factor:

128

Liczba cytowań (Citations):

486

Indeks Hirscha (h-index):

13

Zespół badawczy Radosława Zagożdżona

Radosław Zagożdżon's
research team



Obszar badawczy

Postęp w technologii biomedycznej przyniósł w ostatnich latach ogromny wzrost napływu informacji w badaniach naukowych. Aby poradzić sobie z tym zalewem danych, konieczne jest tworzenie grup zajmujących się bioinformatyką, biologią systemową oraz walidacją wyników uzyskiwanych za pomocą nowoczesnych technik badawczych. Taki właśnie cel przyświeca zadaniom realizowanym w zespole dr. Zagożdżona.

Jednym ze szczegółowych zadań grupy jest ocena w nowotworach roli szlaku enzymatycznego, odpowiedzialnego za usuwanie skutków stresu oksydacyjnego wewnątrz komórki nowotworowej.

W zamyśle zespołu szlak ten może być potencjalnym celem dla nowych leków przeciwnowotworowych. W badaniach wykorzystywane są dane uzyskiwane z zastosowaniem sekwencjonowania genomowego, transkryptomiki oraz proteomiki, wsparte metodami histologicznymi oraz biologii molekularnej.

W dalszej części badań zespołu wykorzystywany również zostanie komputerowy klaster obliczeniowy, stworzony w ramach projektu BASTION. Klaster ten posłuży także pozostałym grupom do katalogowania i przetwarzania informacji biologicznych zawartych w nowo tworzonych lub ogólnie dostępnych bazach danych.

(Research area)

Advances in biomedical technology in recent years have resulted in a dramatic increase in the inflow of information acquired in scientific research. To cope with this flood of data, it is necessary to create research groups specializing in bioinformatics, systems biology, and validation of the results obtained via modern biotechniques. This indeed is the main goal of the activities carried out by dr Zagożdżon's team.

One of the specific tasks is to evaluate the role of one of the enzymatic systems responsible for eliminating the effects of oxidative stress within the tumor cell.

Dr Zagożdżon's team assumes that this pathway can become a potential target for new anticancer drugs. The team is using data generated by genomic sequencing techniques, transcriptomics and proteomics methods supported by histological and molecular biology experiments.

In the near future, the team is going to establish and utilize a computing cluster created as a part of the activities under the BASTION program. This cluster will also serve other groups involved in the BASTION program in order to catalog and process biological information derived from either newly created or publicly available databases.

Współpraca międzynarodowa (Key international cooperation)

Naukowiec (name)	Instytucja (institution)	Przedmiot współpracy (topic of cooperation)
Prof. William Gallagher	University College Dublin, Dublin, Ireland	Role of peroxiredoxin 1 in human malignancies
Dr. Bryan Hennessy	Beaumont Hospital and Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland	Role of peroxiredoxin 1 in human malignancies

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Zagozdzon AM, O'Leary P, Callanan JJ, Crown J, Gallagher WM, Zagozdzon R. Generation of a new bioluminescent model for visualisation of mammary tumour development in transgenic mice. BMC Cancer 2012; 12: 209.	3,0
Brennan DJ, O'Connor DP, Laursen H, McGee SF, McCarthy S, Zagozdzon R, Rexhepaj E, Culhane AC, Martin FM, Duffy MJ, Landberg G, Ryden L, Hewitt SM, Kuhar MJ, Bernards R, Millikan RC, Crown JP, Jirstrom K, Gallagher WM. The cocaine- and amphetamine-regulated transcript mediates ligand-independent activation of ER α , and is an independent prognostic factor in node-negative breast cancer. Oncogene 2012; 31: 3483–3494.	6,3
Zagozdzon R, Gallagher WM, Crown J. Truncated HER2: implications for HER2-targeted therapeutics. Drug Discov Today 2011; 16: 810–816.	6,8
Zagozdzon R, Kaminski R, Fu Y, Fu W, Bougeret C, Avraham HK. Csk homologous kinase (CHK), unlike Csk, enhances MAPK activation via Ras-mediated signaling in a Src-independent manner. Cell Signal 2006; 18: 871–881.	4,8
Kaminski R, Zagozdzon R, Fu Y, Mroz P, Fu W, Seng S, Avraham S, Avraham HK. Role of SRC kinases in Neu-induced tumorigenesis: challenging the paradigm using Csk homologous kinase transgenic mice. Cancer Res 2006; 66: 5757–5762.	7,6
Lee BC, Lee TH, Zagozdzon R, Avraham S, Usheva A, Avraham HK. Carboxyl-terminal Src kinase homologous kinase negatively regulates the chemokine receptor CXCR4 through YY1 and impairs CXCR4/CXCL12 (SDF-1 α)-mediated breast cancer cell migration. Cancer Res 2005; 65: 2840–2845.	7,6
Golab J, Zagozdzon R, Kaminski R, Kozar K, Gryska K, Izycki D, Mackiewicz A, Stoklosa T, Giermasz A, Lasek W, Jakobisiak M. Potentiated antitumor effectiveness of combined chemo-immunotherapy with interleukin-12 and 5-fluorouracil of L1210 leukemia in vivo. Leukemia 2001; 15: 613–620.	4,2
Feleszko W, Zagozdzon R, Jakobisiak M. Greying of America will foster new strategies in oncology. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 247–248.	10,7
Golab J, Zagozdzon R, Stoklosa T, Jakobisiak M, Pojda Z, Machaj E. Erythropoietin prevents the development of interleukin-12-induced anemia and thrombocytopenia but does not decrease its antitumor activity in mice. Blood 1998; 91: 4387–4388.	8,3
Zagozdzon R, Golab J, Stoklosa T, Giermasz A, Nowicka D, Feleszko W, Lasek W, Jakobisiak M. Effective chemo-immunotherapy of L1210 leukemia in vivo using interleukin-12 combined with doxorubicin but not with cyclophosphamide, paclitaxel or cisplatin. Int J Cancer 1998; 77: 720–727.	3,2





skład zespołu

Team members

prof. Zbigniew Gaciong, MD, PhD

Grzegorz Placha, MD, PhD

Jarosław Góra, MD, PhD

Ewa Pędzich-Placha, MD, PhD

Angelika Długosz

Helena Kossowska

Ewelina Zakościelna

Paweł Stapiński

Anna Janiszewska

Dane bibliometryczne lidera grupy

(wg Web of Science)

Group leader

bibliometrics based on

Web of Science

(Z. Gaciong)

Impact Factor:

368

Liczba cytowań (Citations):

2786

Indeks Hirscha (h-index):

19

Zespół badawczy Zbigniewa Gacionga

Zbigniew Gaciong's
research team



Obszar badawczy

Zespół prof. Gacionga zajmuje się oceną pełnego profilu transkrypcyjnego (transkryptom) guza chromochłonnego oraz poszukiwaniem nowych mutacji genetycznych związanych z patogenezą guza.

Guzy chromochłonne stanowią częstą postać wtórnego nadciśnienia tętniczego. Nierozpoznany i nieleczony może doprowadzić do nagłej śmierci chorego. Około 10% wszystkich przypadków guza chromochłonnego, występujących rodzinnie, powstaje w wyniku mutacji w linii zarodkowej DNA, najczęściej w genach *ret*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHD*, jednakże dotychczas nie zidentyfikowano mutacji somatycznych typowych dla pheo.

Zespół prof. Gacionga poszukuje nowych genów, których zmutowane formy biorą udział w patogenezie guza chromochłonnego. Diagnostyka molekularna oparta na analizie takich mutacji ułatwiłaby wczesne wykrywanie guza u członków rodzin chorych. Równocześnie badane są profile transkrypcyjne w komórkach uzyskanych z guzów chromochłonnych, w celu zidentyfikowania genów, które biorą udział w patogenezie nowotworu, i przeanalizowania ich sekwencji w poszukiwaniu mutacji przyczynowych.

Łączna analiza profili transkrypcyjnych dla guzów i rdzenia zdrowych nadnerczy (*clustering*) pozwoli na wyodrębnienie patologicznych transkryptów, a sekwencjonowanie odpowiadającego im genomowego DNA pozwoli na wykrycie mutacji powodujących wytwarzanie patologicznych transkryptów. Końcowy etap projektu obejmuje badania funkcjonalne, wyjaśniające bezpośredni związek mutacji z powstawaniem patologicznych transkryptów.

(Research area)

Prof. Gaciong's team is searching for diagnostically useful gene expression profiles and potential gene markers in Pheochromocytoma.

Pheochromocytomas are catecholamine-producing tumors and can be lethal unless they are diagnosed and treated appropriately. Pheochromocytoma may be inherited as an autosomal dominant trait. Recent evidence suggests that 10% of patients with pheochromocytoma may have an inherited form of the disease due to germ-line mutations in certain genes. However, no somatic mutations associated with the development of the pheochromocytoma has been found so far.

Prof. Gaciong's team is analyzing the profiles of gene expression in samples of tumor tissue from patients with pheochromocytoma and compare them with samples of adrenal medulla from cadaver organ donors.

This may allow to identify a gene signature that will be able to discriminate tumor tissue from adrenal medulla. The team hopes that these findings will help to elucidate the mechanisms of oncogenic transformation. Also, a genetic profile may allow to differentiate between benign and malignant forms of the tumor and offer possibilities for new treatment modalities.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
4354/B/P01/2007/33	<i>Impact of genetic variation on myocardial hypertrophy in patients with aortic valve stenosis. A candidate gene approach</i>	2007–2010	348 440,- PLN	Ministry of Science and Higher Education
12/VIII/2009	<i>Impact of genetic variation on myocardial hypertrophy in patients with aortic valve stenosis. A whole genome approach</i>	2010–2012	432 000,- PLN	Polpharma Scientific Foundation
TEAM Programme	<i>Search for genetic variants, novel genes and biological pathways influencing cardiac hypertrophy - an integrative genomics approach</i>	2012–2015	1 542 200,- PLN	Foundation for Polish Science

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Malenda A, Skrobanska A, Issat T, Winiarska M, Bil J, Oleszczak B, Sinski M, Firczuk M, Bujnicki JM, Chlebowska J, Staruch AD, Glodkowska-Mrowka E, Kunikowska J, Krolicki L, Szablewski L, Gaciong Z, Koziak K, Jakobisiak M, Golab J, Nowis DA. Statins impair glucose uptake in tumor cells. Neoplasia 2012; 14: 311–323.	5,9
NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1477–1490.	47,0
NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter L A, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1463–1476.	47,0
Religa P, Grudzinska MK, Bojakowski K, Soin J, Nozynski J, Zakliczynski M, Gaciong Z, Zembala M, Söderberg-Nauclér C. Host-derived smooth muscle cells accumulate in cardiac allografts: role of inflammation and monocyte chemoattractant protein 1. PLoS One 2009; 4: e4187.	4,3
Koziak K, Bojakowska M, Robson SC, Bojakowski K, Soin J, Cszmadia E, Religa P, Gaciong Z, Kaczmarek E, Thromb J. Overexpression of CD39/nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1 decreases smooth muscle cell proliferation and prevents neointima formation after angioplasty. Haemostasis 2008; 6: 1191–1197.	6,2
Winiarska M, Bil J, Wilczek E, Wilczynski GM, Lekka M, Engelberts PJ, Mackus WJ, Gorska E, Bojarski L, Stoklosa T, Nowis D, Kurzaj Z, Makowski M, Glodkowska E, Issat T, Mrowka P, Lasek W, Dabrowska-Iwanicka A, Basak GW, Wasik M, Warzocha K, Sinski M, Gaciong Z, Jakobisiak M, Parren PW, Golab J. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PLoS Med 2008; 5: e64.	12,1
Puc J, Placha G, Wocial B, Podsypanina K, Parsons R, Gaciong Z. Analysis of PTEN mutation in non-familial pheochromocytoma. Ann NY Acad Sci 2006; 1073: 317–331.	1,9
Dabrowska E, Lewandowski J, Jedrusik P, Symonides B, Wocial B, Lapinski M, Gaciong Z. Catecholamine excretion and circadian blood pressure profile in patients with pheochromocytoma. Ann NY Acad Sci 2006; 1073: 79–85.	1,9

Puc J, Keniry M, Li HS, Pandita TK, Choudhury AD, Memeo L, Mansukhani M, Murty VV, Gaciong Z, Meek SE, Piwnica-Worms H, Hibshoosh H, Parsons R. Lack of PTEN sequesters CHK1 and initiates genetic instability. **Cancer Cell** 2005; 7: 193–204. 18,7

Podsypanina K, Lee RT, Politis C, Hennessy I, Crane A, Puc J, Neshat M, Wang H, Yang L, Gibbons J, Frost P, Dreisbach V, Blenis J, Gaciong Z, Fisher P, Sawyers C, Hedrick-Ellenson L, Parsons R. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten^{+/-} mice. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98: 10320–10325. 10,8





skład zespołu
Team members

Piotr Religa, MD, PhD

Varsha Prakash

Sharan Arand

Oksana Kovtonyuk

Joanna Soin

Marzena Łazarczyk

**Dane bibliometryczne
lidera grupy**

(wg Web of Science)

Group leader

bibliometrics based on

Web of Science

(P. Religa)

Impact Factor:

186

Liczba cytowań (Citations):

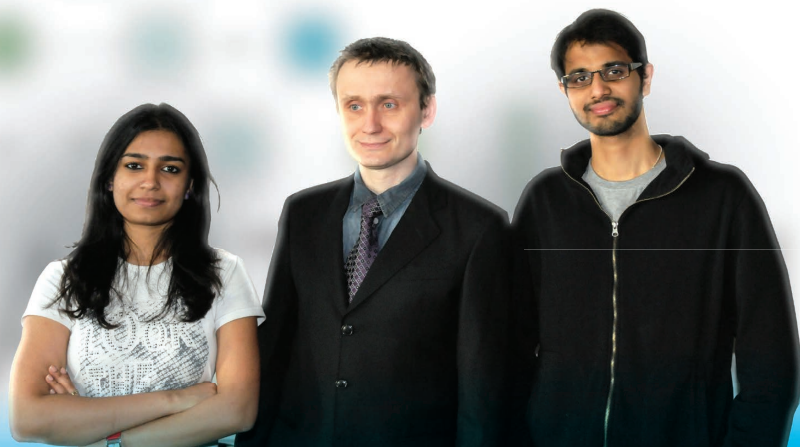
901

Indeks Hirscha (h-index):

14

Zespół badawczy Piotra Religi

Piotr Religa's
research team



Obszar badawczy

Najnowsze badania pokazują, że liczba krążących komórek nowotworowych (CTC) we krwi stanowi niezależny czynnik prognostyczny, umożliwiający ocenę czasu przeżycia pacjentów na każdym etapie rozwoju choroby nowotworowej. Nie wiadomo dokładnie, jakie czynniki związane z guzem oddziałują na liczbę CTC oraz dlaczego liczba CTC jest tak silnie skorelowana z czasem przeżycia. Mechanizmy oddziaływania czynników naczyniowych na rozprzestrzenianie się guza i liczbę CTC nie zostały jeszcze całkowicie poznane. Na podstawie wyników analizy histomorfologicznej guzów zespół stwierdził w ostatnim czasie, że liczba i struktura naczyń w obrębie guza to lepszy predyktor rozprzestrzeniania się guza i CTC w porównaniu z wielkością guza. Uważa się, że czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) to podstawowe czynniki kontrolujące stabilność naczyniową w guzach, jednakże nie oszacowano, jaki udział w rozprzestrzenianiu się CTC mają inne ważne czynniki. Badania te pozwolą ustalić, w jaki sposób elementy związane z guzem można wykorzystać w diagnostyce i leczeniu raka.

Znaczącą rolę w badaniu oddziaływania czynników naczyniowych na liczbę CTC i powstawanie przerzutów odgrywają modele implantacji znakowanych komórek guza u myszy oraz genetyczne modele raka jelita grubego i raka piersi u myszy. Liczba CTC jest skorelowana ze strukturą naczyniową guza oraz ekspresją czynników wzrostu/chemokin oddziałujących na strukturę naczyniową i rozprzestrzenianie się guza. Celem badań jest określenie zależności pomiędzy charakterystyką naczyniową i liczbą CTC. W procesie diagnostyki raka oraz oznaczania liczby CTC zostaną

(Research area)

Recent research shows that the number of circulating tumor cells (CTC) in blood is an independent prognostic factor for evaluating patients' survival at every stage of cancer disease's development. It is not exactly known what tumor-related factors affect the number of CTC and why the number of CTC is so strongly related to survival. The mechanisms of how associated vascular factors influence tumor dissemination and the number of CTC are not completely understood. By histomorphological analysis of tumors we have recently found that the number and the structure of the vessels in a tumor is a better predictor of tumor dissemination and CTC than tumor size. It is believed that VEGF and PDGF are the main factors controlling vascular stability in tumors, however the contribution of other important factors in relation to the dissemination of CTC has not been evaluated. Research runned by dr Religa team will determine how tumor-related factors can be used in diagnostics and treatment of cancer.

The mouse models of labelled tumor implantation and genetic mouse model for colorectal and breast cancer are instrumental to study the influence of vascular related factors on CTC and formation of metastasis. The CTC are correlated with tumor vascular structure and expressions of growth factors/chemokines affecting vascular structure and tumor dissemination in order to find relationship between vascular characteristic and CTCs. The new techniques such as Raman microscopy and magnetic catheter will be used for diagnostic of cancer and CTC.

wykorzystane nowe techniki, np. mikroskopia ramanowska i kateter magnetyczny.

Ponadto zespół wykorzystuje swoje badania do analizy histologicznego materiału klinicznego i czynników klinicznych w zależności od liczby CTC w przypadku raka okrężnicy w celu ustalenia ich znaczenia klinicznego.

Wyniki naukowe niniejszej propozycji będą mogły być wykorzystane do opracowania nowych strategii i wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia raka.

Moreover, dr Religas's team will apply their research to analysis of histological clinical material and clinical factors remaining in relationship with CTC in colon cancer in order to find clinical relevance.

The scientific outcome of this proposal has the potential to build new strategies and guidelines for diagnostics and treatment of cancer.

Realizowane granty badawcze (Ongoing grants)

Nr grantu Grant No	Temat grantu Topic	Okres finansowania Years	Kwota Amount	Źródło funduszy Funding organization
2P05B09326	<i>Chimerism cardiac allograft</i>	2005–2009	150 000,- PLN	Committee of Scientific Research
EU FP7	<i>Identification, acceleration and examination of therapeutic cells</i>	2012–2017	700 000,- EUR	EU FP7
-	<i>Clinical effect of tumor biology of circulating tumor cells</i>	2010–2013	600 000,- PLN	Foundation of Polish Sciences
UMO-2011/01/B/ /NZ4/06635	<i>Effect of tumor biology of circulating tumor cells</i>	-	422 400,- PLN	National Center of Science

Wybrane publikacje (Selected publications)

Publikacja (Publication)	IF
Yaiw KC, Mohammad AA, Taher C, Wilhelmi V, Davoudi B, Strååt K, Assinger A, Ovchinnikova O, Shlyakhto E, Rahbar A, Koutonguk O, Religa P, Butler L, Khan Z, Streblov D, Pernow J, Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus induces upregulation of arginase II: possible implications for vasculopathies. Basic Res Cardiol. 2014; 109(2):401.	5,6
Johansson J, Berg T, Kurzejamska E, Pang MF, Tabor V, Jansson M, Roswall P, Pietras K, Sund M, Religa P, Fuxe J. MiR-155-mediated loss of C/EBPβ shifts the TGF-β response from growth inhibition to epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis in breast cancer. Oncogene 2013 12; 32(50):5614–24.	7,3
Religa P, Cao R, Religa D, Xue Y, Bogdanovic N, Westaway D, Marti HH, Winblad B, Cao Y. VEGF significantly restores impaired memory behavior in Alzheimer's mice by improvement of vascular survival. Sci Rep. 2013; 3:2053.	2,3
Religa P, Cao R, Bjorndahl M, Zhou Z, Zhu Z, Cao Y. Presence of bone marrow-derived circulating progenitor endothelial cells in the newly formed lymphatic vessels. Blood 2005; 106: 4184–4190.	10,1
Cao R, Bjorndahl M, Religa P, Clasper S, Garvin S, Galter D, Meister B, Ikomi F, Tritsaris K, Dissing S, Ohhashi T, Jackson DG, Cao Y. PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. Cancer Cell 2004; 6: 333–345.	18,7
Grudzinska MK, Kurzejamska E, Bojakowski K, Soin J, Lehmann MH, Reinecke H, Murry CE, Soderberg-Naucler C, Religa P. Monocyte chemoattractant protein 1-mediated migration of mesenchymal stem cells is a source of intimal hyperplasia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(6):1271–9.	6,8
Taher C, de Boniface J, Mohammad AA, Religa P, Hartman J, Yaiw KC, Frisell J, Rahbar A, Söderberg-Naucler C. High prevalence of human cytomegalovirus proteins and nucleic acids in primary breast cancer and metastatic sentinel lymph nodes. PLoS One. 2013; 8(2):e56795.	3,7

Dzabic M, Rahbar A, Religa P, Felstrom B, Larsson E, Söderberg-Nauclér C. Intragraft CMV protein expression is associated with reduced renal allograft survival. Clin Infect Dis 2011; 53: 969–976.	9,1
Cao R, Bjorndahl MA, Gallego MI, Chen S, Religa P, Hansen AJ, Cao Y. Hepatocyte growth factor is a novel lymphangiogenic factor with an indirect mechanism of action. Blood 2006; 107: 3531–3536.	10,3
Gaciong Z, Religa P, Placha G, Rell K, Paczek L. ACE genotype and progression of IgA nephropathy. Lancet 1995; 346: 570.	17,4





Biogramy liderów zespołów

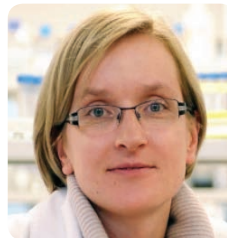
Team leaders biograms



Jakub Gołąb

prof. dr hab. med., kierownik Zakładu Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest członkiem Uniwersyteckiej Podkomisji ds. Własności Intelektualnej, Rady I Wydziału Lekarskiego oraz Centrum Biostruktury WUM. Ponadto jest członkiem Komitetu Cytobiologii Wydziału Nauk Biologicznych, Komisji Biologii Nowotworów Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej Wydziału Nauk Medycznych oraz Komisji Immunologii Nowotworów Komitetu Immunologii i Zakażeń Człowieka w Polskiej Akademii Nauk, a także Rady Naukowej Narodowego Centrum Nauki. Reprezentuje Polskę w Management Committee Akcji COST TD0901 „Hypoxia sensing, signalling and adaptation”. W pracy badawczej specjalizuje się w poszukiwaniu nowych oraz udoskonalaniu istniejących metod leczenia nowotworów. Zajmuje się między innymi terapią fotodynamiczną nowotworów, przeciwciałami monoklonalnymi oraz badaniem mechanizmów działania wielu leków, w tym inhibitorów proteasomów oraz statyn. Jest laureatem programu MISTRZ Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, był stypendystą krajowym i zagranicznym FNP, otrzymał stypendium tygodnika „Polityka”, Nagrodę Wydziału Medycznego PAN, Nagrodę im. Tadeusza Browicza przyznaną przez Polską Akademię Umiejętności, Nagrodę Fundacji im. Tomasza Jakuba Michalskiego oraz Nagrodę im. Jakuba Karola Parnasa przyznaną przez Polskie Towarzystwo Biochemiczne. Wypromował 14 doktorantów.

Professor, M.D., Ph.D., Head of the Department of Immunology in the Center of Biostructure Research, Medical University of Warsaw (MUW). He is a member of the University Committee for Intellectual Property and a member of the Council of the First Faculty of Medicine at MUW. Moreover, he is a member of the Committee on Cell Biology, Committee on Immunology and Infectious Diseases, Commission on Tumor Biology in the Committee on Human Genetics and Molecular Pathology in The Polish Academy of Sciences and of the Scientific Advisory Board of the National Research Centre. He represents Poland in the COST Action TD0901 „Hypoxia sensing, signaling and adaptation”. His research is focused on experimental oncology, especially on improving anticancer activity of various therapeutic approaches, including proteasome inhibitors and statins. He is an expert in the fields of photodynamic therapy and monoclonal antibodies. He received MISTRZ award as well as START scholarship and KOLUMB out-going fellowship from the Foundation for Polish Science, a scholarship from “Polityka” magazine, Tomasz Browicz Award from the Polish Academy of Arts and Sciences, Tomasz Jakub Michalski memorial Award and Parnas Award from the Polish Society of Biochemistry. He promoted 14 PhD students.



Dominika Nowis

dr hab. med., adiunkt w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Członek Rady I Wydziału Lekarskiego i Centrum Biostruktury. Jej zainteresowania badawcze obejmują mechanizmy wewnątrzkomórkowej degradacji białek, działanie biologiczne inhibitorów proteasomu, a także zagadnienia związane ze stresem siateczki śródplazmatycznej oraz odpowiedzią komórek na nagromadzenie białek o nieprawidłowej konformacji. Jest stypendystką krajową FNP (stypendium START), L'Oreal Polska dla Kobiet i Nauki, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (stypendium dla wybitnych młodych naukowców) oraz laureatką konkursu „Zostańcie z nami” tygodnika „Polityka”. W 2012 roku otrzymała Nagrodę Premiera RP za rozprawę habilitacyjną, a w 2011 roku – Nagrodę Fundacji im. Tomasza Jakuba Michalskiego oraz Nagrodę im. Jakuba Karola Parnasa przyznaną przez Polskie Towarzystwo Biochemiczne. W 2010 roku została członkiem Rady Młodych Naukowców, a od 2011 roku pracuje w Zespole Interdyscyplinarnym ds. Działalności Upowszechniającej Naukę przy Ministrze Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W wolnym czasie zajmuje się amatorsko fotografią i kulinariami. Jest pasjonatką bliskich i dalekich podróży.

M.D., Ph.D. Associate Professor at the Department of Immunology in the Center of Biostructure, Medical University of Warsaw (MUW). She is a member of the Council of the First Faculty of Medicine and the Council of the Center of Biostructure at MUW. Her research focuses on mechanisms of intracellular protein degradation, biological effects of proteasome inhibitors, endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response. She received START scholarship from the Foundation for Polish Science, Ph.D. award of the L'Oreal Poland for Women in Science as well as the Ministry of Science and Higher Education fellowship for outstanding young researchers and was a laureate of “Stay with us” scholarship founded by “Polityka” magazine. In 2012 she received the Prime Minister of the Republic of Poland prize for her D.Sc. thesis, and in 2011, the Tomasz Jakub Michalski memorial Award and Parnas Award from the Polish Society of Biochemistry. In 2010 she was a member of the Young Scientists Council at the Ministry of Science and Higher Education. Since 2011 she has been a member of Interdisciplinary Team for Popularization of Science at the Ministry of Science and Higher Education. She is interested in photography and cuisine and has a passion for traveling.



Krystian Jażdżewski

dr hab. med., kierownik Pracowni Medycyny Genomowej w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM.

Opublikował 16 oryginalnych artykułów naukowych, w tym prace w PNAS (2005, 2008, 2009), Cell Cycle (2009), JCEM (2008, 2011, 2011, 2013, 2013) i Thyroid (2005, 2013), których łączna liczba cytowań przekroczyła 1300. Wyniki otrzymane przez dr. Jażdżewskiego w ramach badań nad rolą mikroRNA-146a w nowotworach tarczycy uplasowały się w rankingu Faculty1000 Medicine wśród 4% najlepszych raportów naukowych. Kierowany przez niego zespół składa się z 4 młodych doktorów i 7 doktorantów, którzy zajmują się badaniem molekularnych podstaw nowotworów gruczołu tarczowego, wątroby i jelita grubego oraz poszukiwaniem markerów molekularnych umożliwiających wczesną diagnostykę tych nowotworów.

Krystian Jażdżewski, M.D., Ph.D. is the head of the Laboratory of Genomic Medicine in the Department of General, Transplant and Liver Surgery at MUW. Dr Jażdżewski has published 16 peer-reviewed papers, including PNAS (2005, 2008, 2009), Cell Cycle (2009), JCEM (2008, 2011, 2011, 2013, 2013), Thyroid (2005, 2013) with more than 1300 citations. The results of his studies on the role of microRNA-146a were reviewed in Faculty 1000 Medicine and received the highest rank of "exceptional report" (the best 4% of reports). His team includes 4 postdoctoral researchers and 7 PhD students who work on molecular pathways of tumorigenesis. Their main scientific interest focuses on elucidation of the role of microRNAs in pathogenesis of thyroid, liver and colon cancers as well as on attempts to design prognostic and diagnostic tools for these cancers.



Rafał Płoski

prof. dr hab. med., absolwent Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie uzyskał tytuł lekarza (1990); tytuł doktora n. med. otrzymał na Uniwersytecie w Oslo (1995). Zainteresowania prof. Płoskiego dotyczą zróżnicowania genetycznego człowieka w kontekście problematyki medycznej, antropologicznej oraz zagadnień związanych z identyfikacją osobniczą na potrzeby medycyny sądowej. Dorobek naukowy prof. Płoskiego to ponad 100 prac opublikowanych w piśmiennictwie międzynarodowym, które łącznie były cytowane około 2200 razy. Obecnie prof. Płoski kieruje zespołem Zakładu Genetyki Medycznej WUM, a jego działalność koncentruje się na zastosowaniu najnowocześniejszych technik wysokoprzepustowego sekwencjonowania DNA w diagnostyce medycznej. Istotną część realizowanych projektów dotyczy wykorzystania tych metod do wykrywania mutacji prowadzących do powstania nowotworów.

Professor Rafał Płoski, MD, PhD, received his M.D. diploma from the Medical Academy in Warsaw in 1990 and Ph.D. diploma from the University in Oslo, Norway in 1995. Throughout his career Prof. Płoski has been interested in human genetic variation in association with medical and anthropological problems as well as methods of forensic identification. His scientific record includes > 100 papers published in international journals which so far have been cited > 2000 times. At present Prof. Płoski is the Head of the Department of Medical Genetics of the Medical University in Warsaw. His activity focuses on implementation of state-of-the-art techniques of large scale DNA sequencing in medical diagnostics. An important part of this project involves application of said methods to a detection of cancer-causing mutations.



Paweł Włodarski

dr hab. med., absolwent Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (1992). Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Histologii i Embriologii WUM. Doktorant, a później profesor wizytujący na Uniwersytecie Tomasza Jeffersona (Filadelfia, USA), Uniwersytecie Tekszańskim (Dallas, USA) i Uniwersytecie Pensylwańskim (Filadelfia, USA). Największą część jego dorobku stanowią prace nad szlakami sygnałowymi w białaczkach i chłoniakach. Jego praca doktorska (2000) nosiła tytuł „Rola białka p53 w odnowie hematopojezy po leczeniu cytostatycznym”, a późniejsze badania koncentrowały się na regulacji kinazy mTOR w chłoniakach, białaczkach i glejakach. Obecnie jego zespół badawczy zajmuje się badaniem epigenetycznej regulacji ekspresji genów w nowotworach i w endometriozie.

Paweł Włodarski, M.D., Ph.D. is a graduate of the Medical University of Warsaw (class of 1992). Currently, he is an Associate Professor at the Department of Histology and Embryology at this University. He was a research fellow, than visiting professor at Thomas Jefferson University (Philadelphia, PA), University of Texas (Dallas, TX) and University of Pennsylvania (Philadelphia, PA). Most of his work is focused on studying signaling pathways in leukemia and lymphoma. Consequently, his Ph.D. thesis (2000) was on “The role of p53 in hematopoietic recovery after cytostatic treatment and his subsequent projects focused on the regulation of mTOR kinase in lymphoma, leukemia and glioma”. Currently, his research group is investigating epigenetic regulation of gene expression in cancer and in endometriosis.



Magdalena Winiarska

dr n. med., adiunkt w Zakładzie Immunologii WUM. W 2002 roku ukończyła Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie. W 2008 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych. W 2008 roku otrzymała za rozprawę doktorską Nagrodę Premiera RP. Jest stypendystką Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (stypendium START), L’Oreal Polska dla Kobiet i Nauki (stypendium doktorskie), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (stypendium dla wybitnych młodych naukowców) oraz Fundacji Tygodnika Polityka (nagroda naukowa „Polityki” „Zostańcie z nami”). Badania zespołu prowadzonego przez dr Winiarską dotyczą poszukiwania mechanizmów związanych z działaniem przeciwnowotworowym przeciwciał rozpoznających cząsteczkę CD20. Celem tych badań jest identyfikacja czynników odpowiedzialnych za rozwój oporności na działanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20.

Magdalena Winiarska, PhD works as an assistant professor in the Department of Immunology, Medical University of Warsaw (MUW). She graduated from the Faculty of Pharmacy, MUW in 2002. She received her doctoral degree (PhD) in 2008 from the Center of Biostructure, MUW. In 2008 she received the Prime Minister of the Republic of Poland award for her PhD thesis. She received START scholarship from the Foundation for Polish Science, PhD scholarship from the L’Oreal Poland for Women and Science, the Ministry of Science and Higher Education fellowship for outstanding young researchers as well as “Stay with us” scholarship from “Polityka” weekly journal Foundation. Most of the current research of dr Winiarska is aimed at elucidating the molecular mechanisms of antitumor effects of anti-CD20 monoclonal antibodies. The aim of this research is to identify new key modulators responsible for resistance to anti-CD20 monoclonal antibody-based therapeutic modalities.



Tomasz Stokłosa

dr med., adiunkt w Zakładzie Immunologii WUM. W 1995 roku ukończył I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie, a w 2000 roku obronił z wyróżnieniem pracę doktorską. Po doktoracie prowadził badania na Uniwersytecie Temple (Filadelfia, USA) nad molekularnymi mechanizmami lekooporności w białaczkach, na które otrzymał stypendium amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute). W 2009 roku otrzymał stypendium Yamagawa-Yoshida Memorial Międzynarodowej Unii Walki z Rakiem (UICC), International Cancer Study Grant, na badania związane z hematologią. Jest autorem 49 prac oryginalnych i kilkunastu poglądowych, cytowanych ponad 1000 razy (indeks Hirscha=22). Stypendysta Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, trzykrotnie nagrodzony zespołową nagrodą naukową Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej (2005, 2008 i 2012), wielokrotnie Nagrodą Rektora WUM. W 2008 roku otrzymał nagrodę Fundacji im. Tomasza Jakuba Michalskiego za badania nad nowotworami. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii, Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii oraz Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego. W latach 2011–2012 należał do zespołu ekspertów Narodowego Centrum Nauki. Obok działalności dydaktycznej jego zainteresowania naukowe dotyczą badań nad molekularnymi mechanizmami lekooporności w nowotworach oraz nowoczesnych badań farmakogenomicznych z wykorzystaniem najnowszych technik genetycznych.

Tomasz Stokłosa works as assistant professor in the Department of Immunology at the Medical University of Warsaw. He completed his postdoctoral research at Temple University in Philadelphia - he was awarded with Oncology Research Faculty Development Program Fellowship from the National Cancer Institute. In 2009, he received a UICC Yamagawa-Yoshida Memorial International Cancer Study Grant for a short-term project related to hematocology and drug resistance in leukemia. His publication track includes 49 original research papers with more than 1000 citations (Hirsch index=22). He received numerous awards including the Foundation for Polish Science Award for young researchers, scientific awards of Ministry of Health and Social Welfare in Poland (2005, 2008, 2012), several scientific awards of the Rector of the Medical University of Warsaw and The Tomasz Jakub Michalski Foundation award for young scientific researchers whose work helps advance the fight against cancer (2008). Since 2006, he is a member of the American Society of Hematology, he is also a member of the Polish Society of Hematology and Blood Transfusion and the European Hematology Association. He worked as an independent expert reviewer for the Ministry of Science and Higher Education and as a panel expert in the grant review committee in National Science Center. Beside teaching duties, his research is focused on hematocology and pharmacogenetics with modern genetic screening tools.



Radosław Zagożdżon

dr n. med., absolwent I Wydziału Lekarskiego Warszawskiej Akademii Medycznej w 1996 roku. Doktorat w dziedzinie nauk medycznych obronił w 1998 roku w Centrum Biostruktury AM. W latach 1997–2000 pracował jako asystent w Klinice Immunoterapii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii AM. W roku 1999 uzyskał pierwszy stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych. W latach 1999–2000 pracował jako adiunkt w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury AM. W latach 2000–2005 pełnił funkcję Postdoctoral Fellow, a w latach 2005–2008 Instructor w Beth Israel Deaconess Medical Center, szpitalu klinicznym Harvard School of Medicine w Bostonie, USA. W latach 2008–2012 pracował jako Postdoctoral Fellow/Occasional Lecturer w University College Dublin w Irlandii. Obecnie pełni funkcję kierownika grupy bioinformatycznej w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach projektu BASTION. Doktor Zagożdżon jest autorem lub współautorem kilkudziesięciu publikacji naukowych, zarówno oryginalnych, jak i poglądowych, oraz rozdziałów w książkach. Badania prowadzone przez dr Zagożdżona były w przeszłości wspierane przez prestiżowe stypendia Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, Departamentu Obrony USA czy też w ramach Akcji Marie-Curie w 7. Programie Ramowym Unii Europejskiej. Radosław Zagożdżon uzyskał również nagrodę Prezesa Rady Ministrów za swoją pracę doktorską.

Dr Radosław Zagożdżon graduated from the First Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw in 1996. He received his doctoral degree (PhD) in medical sciences in 1998 from the Center of Biostructure, MUW. In the years 1997–2000, he worked as an assistant professor in the Department of Immunotherapy, Transplantation and Internal Medicine, Transplantation Institute, MUW. In 1999, he received the first degree of specialization in internal medicine. In the years 1999–2000, he worked as an adjunct in the Department of Immunology, Center Biostructure MUW. In the years 2000–2005, he was employed as a Postdoctoral Fellow and, subsequently, (2005–2008) an Instructor in Medicine in Beth Israel Deaconess Medical Center, a teaching hospital of Harvard Medical School in Boston, USA. In the years 2008–2012, he worked as a Postdoctoral Fellow/Occasional Lecturer at University College Dublin in Ireland. Currently, he is the leader of the bioinformatics group at the Department of Immunology, Medical University of Warsaw under the BASTION program.

Dr Zagożdżon is the author or co-author of numerous scientific publications, both original and review papers, as well as book chapters. Research conducted by Dr Zagożdżon was supported by prestigious fellowships from the Foundation for Polish Science, the US Department of Defense or the Marie-Curie funding under the Seventh Framework Program from the European Union. Dr Zagożdżon also received the award of the Polish Prime Minister for his doctoral thesis.



Zbigniew Gaciong

prof. dr hab. med., kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie. Ukończył I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie, na którym uzyskał również stopień doktora habilitowanego (1992) oraz tytuł profesora RP (1996). W latach 1988–1990 pracował w Klinice Nefrologii University of Southern California (Los Angeles), gdzie otrzymał stypendium American Heart Association Fellowship Award.

Placówka, którą kieruje, pełni funkcję ośrodka referencyjnego dla nadciśnienia tętniczego, współpracuje z czołowymi ośrodkami zagranicznymi, takimi jak Harvard Medical School, Columbia University i Karolinska Institutet. Prof. Gaciong wraz z zespołem jest autorem ponad 100 prac opublikowanych w prestiżowych pismach medycznych, m.in. *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *PNAS*, *Cancer Cell*, *PLoS Medicine*, *American Journal of Hypertension*, *Cardiovascular Research*. Jest także autorem lub redaktorem monografii i podręczników poświęconych chorobom naczyń i nadciśnieniu tętniczemu.

Profesor Zbigniew Gaciong należy do licznych krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych (m.in. Towarzystwa Internistów Polskich, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – prezes, High Blood Pressure Council – American Heart Association). Od kilku kadencji jest członkiem władz Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2007–2012 pełnił funkcję dziekana – kierownika Centrum Kształcenia Podyplomowego WUM, jednostki, która zajmuje się koordynowaniem i organizowaniem szkolenia przed- i pospecjalizacyjnego. Był pierwszym delegatem Polski do Europejskiego Stowarzyszenia Specjalizacji Medycznych (UEMS), a w kraju pełnił funkcję konsultanta krajowego w dziedzinie chorób wewnętrznych (2002–2009).

Professor Zbigniew Gaciong, M.D. Ph.D. graduated from the Medical University of Warsaw and completed his training in internal medicine. He spent three years as a fellow of American Heart Association in University of Southern California. Since 1998 he has been the chairman of the Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Diseases (Medical University of Warsaw) - the biggest reference center for hypertensive patients in the country. His research interest includes pathogenesis of hypertension and mechanisms of vascular remodeling and the results were published in leading international journals (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *PNAS*, *Cancer Cell*, *PLoS Medicine*, *PLoS One*, *American Journal of Hypertension*, *Cardiovascular Research*, *Hypertension Research*). His publications were cited more than 2700 times and his h-index is 19. Prof Gaciong served as Dean for Postgraduate Education and he developed and introduced courses on the methodology of clinical trials in the university curriculum. He also was a member of the International Advisory Board in JAMA and the Union of European Medical Specialists.



Piotr Religa

dr med., absolwent Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (1997). W 2003 roku w Karolinska Institutet obronił pracę doktorską „Rozwój hiperplazji błony środkowej przy zmianach miażdżycowych w przeszczepach. Promotorami jego pracy doktorskiej byli prof. Ulf Hedin oraz prof. Johan Thyberg. W latach 2003–2006 był na stypendium „Postdoctoral Fellowship w Microbiology and Tumor Biology Center” w Karolinska Institutet w Sztokholmie u prof. Yihai Cao. Od 2008 do 2009 roku odbywał staż podoktorski w Center for Cardiovascular Biology UW Medicine, Department of Pathology, Seattle, USA, u prof. Charlesa Murrya, oraz w Seattle Cancer Care Alliance pod kierunkiem dr Daniel Sabath.

Piotr Religa, M.D., Ph.D. is a graduate of the Medical University of Warsaw (class of 1997). His Ph.D. thesis (Department of Vascular Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2003) was on the Development of Intimal Hyperplasia in Transplant Arteriosclerosis. His Ph.D. supervisors was Prof. Ulf Hedin and Prof. Johan Thyberg. Starting from 2003 till 2006 he took postdoctoral fellowship at Microbiology and Tumorbiology Center, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden at Prof. Yihai Cao. In 2008 till 2009 he took postdoc at Center for Cardiovascular Biology UW Medicine, Department of Pathology, Seattle US at Prof. Charles Murry and in the Seattle Cancer Care Alliance at Dr Daniel Sabath.



Redakcja i koordynacja publikacji

Michał Gieraltowski

Projekt graficzny

Nikodem Pręgowski

www.pregowski.pl

Korekta

Elżbieta Lipińska

© Copyright **Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Warszawa 2014

Projekt BASTION

www.bastion.wum.edu.pl

Materiał promocyjny projektu BASTION

Projekt BASTION jest finansowany ze środków Komisji

Europejskiej w ramach 7. Programu Ramowego

