PODPIS ZAUFANY
GRZEGORZ
MŁYNARCZYK
09.12.2024 23:15:13 [GMT+1]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

AUTOREFERAT

do wniosku habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne

Dr n. med. Grzegorz Młynarczyk

TEMAT:

Enzymy, sfingolipidy oraz cząsteczki adhezyjne w wybranych nowotworach układu moczowo-płciowego

Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 2024 r.

Autoreferat

1. **Imię i nazwisko**

   Grzegorz Młynarczyk

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

2012 r. – **lekarz**; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii; Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2013 r. – **Podyplomowe** Studium Prawa, Organizacji i Zarządzania w Ochronie Zdrowia

2017 r. – **doktor nauk medycznych**; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; tytuł rozprawy doktorskiej: „Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej w raku nerki”

2020 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie: **Urologia**

2022 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie: **Andrologia Kliniczna**

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

- 2016r. – obecnie – **Asystent** w Wyższej Szkole Medycznej w Białymstoku – prowadzenie zajęć ze studentami 3-go roku Ratownictwa Medycznego

- 2012r. do 2013r. – **lekarz stażysta**
  Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

- 2013r. do 2017r. – **doktorant w Zakładzie Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**
  studia doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 2013r. do 2019r. – **lekarz rezydent - szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie Urologii**
  Klinika Urologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

- 2015r. do 2020 r. – **Asystent w Klinice Urologii** – prowadzenie zajęć ze studentami wydziału lekarskiego z nauczaniem w języku angielskim; umowa o zlecenie
  Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 5.10.2020 – 30.06.2021 – **Asystent – pracownik dydaktyczny** ½ etatu
  Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 1.10.2021 – 30.06.2022 – **Asystent – pracownik dydaktyczny** ½ etatu
  Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 8.11.2022 – 19.02.2023 – **Asystent – pracownik dydaktyczny** ½ etatu
  Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 20.02.2023 – 30.06.2023 - **Adiunkt – pracownik badawczo-dydaktyczny** ½ etatu
  Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 1.07.2023 – obecnie - **Adiunkt – pracownik badawczo-dydaktyczny** pełny etat
  Klinika Urologii (od 2024 roku Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej), Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

- 01.07.2024r. – obecnie – **pełniący obowiązki Kierownika Kliniki Urologii i Urologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**
  Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

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

Tytuł osiągniecia naukowego składającego się cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora:

Enzymy, sfingolipidy oraz cząsteczki adhezyjne w wybranych nowotworach układu moczowo-płciowego

Na cykl artykułów składa się następujących 6 oryginalnych artykułów naukowych:

1. **Młynarczyk Grzegorz**, Kudelski Jacek, Darewicz Barbara, Bruczko-Goralewska Marta, Romanowicz Lech.
   Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma.
   Pathobiology, 2019 : 86, 4, s. 201-207
   Impact factor 1,985 ; MNiSW 70

   Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

2. **Młynarczyk Grzegorz**, Mikłosz Agnieszka, Suchański Jarosław, Reza Sufoura, Romanowicz Lech, Sobolewski Krzysztof, Chabowski Adrian, Baranowski Marcin.
   Grade-dependent changes in sphingolipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma.
   Journal of Cellular Biochemistry, 2022 : 123, 4, s. 819-829
   Impact factor 4,00 ; MNiSW 100

Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

3. **Młynarczyk Grzegorz**, Domian Natalia, Kasacka Irena.
   Changes in adhesion molecules: β-catenin, E-cadherin and galectin-3 in cells of testicular seminoma.
   Frontiers in Oncology, 2023: 13, 7 pp.
   Impact factor 3,5 ; MNiSW 100

   Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

4. **Młynarczyk Grzegorz**, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Bruczko-Goralewska Marta, Romanowicz Lech, Tokarzewicz Anna.
   Higher content but no specific activity in gelatinase B (MMP-9) compared with gelatinase A (MMP-2) in human renal carcinoma.
   Cancers 2023 : 15, 22, 13 pp.
   Impact factor 4,5 ; MNiSW 200

   Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

5. **Młynarczyk Grzegorz**, Tokarzewicz Anna, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Novák Vojtech, Novák Adam, Mitura Przemysław, Romanowicz Lech.
   MMP-14 exhibits greater expression, content and activity compared to MMP-15 in human renal carcinoma.
   International Journal of Molecular Sciences, 2024 : 25, 15, 11 pp.
   Impact factor 4,9 ; MNiSW 140

   Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

6. **Młynarczyk Grzegorz,** Mikłosz Agnieszka, Chabowski Adrian, Baranowski Marcin
   Urothelial urinary bladder cancer is characterized by stage-dependent aberrations in metabolism of bioactive sphingolipids.
   International Journal of Molecular Sciences, 2024 : 25, 22, 8 pp.
   Impact Factor: 4.9 ; MNiSW: 140

   Udział własny stanowił opracowanie koncepcji pracy, ocenę kliniczną pacjentów, zbieranie i analizę danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analizę statystyczną, interpretację wyników, opracowanie graficzne wyników oraz przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70 %). Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 23,785. Sumaryczna punktacja MNiSW powyższych prac wynosi 750 punktów.

Wszystkie wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Wszystkie prace stanowiące osiągnięcie naukowe są przypisane do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscypliny nauki medyczne

4.1 Omówienie celu i uzyskanych wyników prac naukowych

Nowotwory układu moczowo-płciowego są jednymi z najczęściej występujących w Polsce i na świecie. Rak nerki zajmuje 6. miejsce zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn biorąc pod uwagę zachorowalność. Z powodu nowotworu złośliwego nerki, co roku w Polsce umiera około 1500 mężczyzn oraz około 950 kobiet. Na świecie odnotowuje się około 430 000 nowych przypadków raka nerki rocznie oraz około 140 000 zgonów. Rak nerkowokomórkowy (RCC – renal cell carcinoma) jest najczęstszą zmianą litą w nerkach i stanowi około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerek. Obejmuje różne podtypy RCC o specyficznych cechach histopatologicznych i genetycznych. Rak jasnokomórkowy – ccRCC (clear cell renal cell carcinoma) stanowi około 70% RCC. Guzy nerek rozwijają się podstępnie, długo nie dają objawów. Wiele zmian w nerkach pozostaje bezobjawowych aż do późnych stadiów choroby. Klasyczna triada obejmująca ból w okolicy lędźwiowej, widoczny krwiomocz i wyczuwalny guz w jamie brzusznej występuje rzadko (6–10%) i koreluje z agresywnym rozpoznaniem histologicznym, zaawansowaną chorobą i gorszym rokowaniem. Większość nowotworów nerek diagnozuje się na podstawie USG jamy brzusznej lub tomografii komputerowej. Rozpoznanie guza nerki stanowi podstawę do kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego. W sytuacji, kiedy zmiana jest zaawansowana miejscowo, nacieka układ kielichowo miedniczkowy należy wykonać radykalną nefrektomię. W pozostałych przypadkach, kiedy guz nie przejawia cech miejscowego zaawansowania można wykonać leczenie nerkooszczędzające – NSS (nephron sparing surgery). Operacja ta polega na usunięciu samego guza z pozostawieniem reszty narządu niezajętego procesem nowotworowym w przestrzeni zaotrzewnowej. W zależności od wyniku histopatologicznego pacjent jest kierowany do onkologa celem otrzymania leczenia adjuwantowego.

Rak pęcherza moczowego zajmuje 4. miejsce wśród mężczyzn oraz 7. wśród kobiet w Polsce w ilości zachorowań w skali roku. Rocznie w Polsce umiera około 4200 chorych z powodu raka pęcherza moczowego w tym około 3200 mężczyzn i około 1000 kobiet. Najbardziej charakterystycznym objawem raka pęcherza moczowego jest pojawienie się krwi w moczu. Do narzędzi diagnostycznych należą: badanie USG, cystoskopia oraz tomografia komputerowa. Około 75% pacjentów w momencie rozpoznania ma chorobę ograniczoną do błony śluzowej lub podśluzowej pęcherza moczowego, co wiąże się ze znacznie lepszym rokowaniem niż u pozostałych 25% chorych z guzem naciekającym błonę mięśniową. Pacjenci

z guzem ograniczonym do śluzówki są kwalifikowani do jego przezcewkowej elektroresekcji – TURBT (transurethral resection of bladder tumor). Chorzy z rozpoznaniem guza naciekającego mięśniówkę są kwalifikowani do radykalnego usunięcia pęcherza moczowego. Chorzy przed leczeniem radykalnym są kwalifikowani do podania chemioterapii przedoperacyjnej, podobnie po operacji, chorzy pozostają pod opieką onkologa.

Na świecie rak jądra stanowi 1% nowotworów wśród dorosłych i 5% nowotworów urologicznych. Nowotwór złośliwy jądra stanowi 1,4% spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W każdym roku w kraju umiera około 150 mężczyzn z powodu tego nowotworu. Nowotwory zarodkowe – GCT (germ cell tumor) stanowią około 90-95% wszystkich przypadków raka jądra. Szczyt zachorowań przypada na trzecią dekadę życia u pacjentów z rozpoznaniem nienasieniaka i mieszanego MGCT (mixed germ cell tumor) oraz w czwartej dekadzie życia u pacjentów z nasieniakiem jądra. Nowotwór jądra zwykle objawia się, jako bezbolesny guz w mosznie. Pacjenci przeważnie zgłaszają się do lekarza z powodu powiększenia zawartości moszny. Zmianę potwierdza się badaniem USG. Leczenie polega na usunięciu jądra – orchidektomii. Przed i po orchidektomii należy oznaczyć markery nowotworowe: alfafetoproteinę (AFP), podjednostkę beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (β-hCG) i dehydrogenazę mleczanową (LDH). Markery potwierdzają rozpoznanie nowotworu złośliwego jądra, mogą również wskazywać na możliwy wariant histologiczny guza jądra. Powyższe markery mają ograniczenia ze względu na niską czułość, ponadto ich prawidłowy poziom nie wyklucza obecności choroby. U pacjentów z guzem jądra przed orchidektomią często stwierdza się nieprawidłowości w nasieniu i dysfunkcję komórek Leydiga. Do 24% pacjentów z rozpoznaniem guza jądra ma azoospermię, a prawie 50% ma nieprawidłową liczbę plemników – oligozoospemię, przed leczeniem. Leczenie, w tym orchidektomia, może mieć negatywny wpływ na funkcje rozrodcze. Zarówno chemioterapia, jak i radioterapia mogą upośledzać płodność. Długoterminowa niepłodność jest rzadka po radioterapii. W przypadku chemioterapii funkcje rozrodcze zależą od kumulacji dawki. Spermatogeneza zwykle powraca do normy po roku do czterech lat po chemioterapii. Wszystkim pacjentom należy zaproponować oddanie nasienia do banku, jako strategię zachowania płodności. Jeśli to możliwe, należy je zaproponować przed orchidektomią. Jeżeli oddanie nasienia nie zostało przeprowadzone przed orchidektomią, należy je wykonać przed chemioterapią lub radioterapią.

Wspólnym mianownikiem powyższych nowotworów układu moczowo-płciowego jest konieczność poddania się leczeniu operacyjnemu nierzadko radykalnemu oraz brak markerów ich wczesnego wykrycia. Z wczesnym wykryciem choroby nowotworowej wiążą się same korzyści. Przede wszystkim istniałaby możliwość uniknięcia operacyjnego usunięcia narządu, a także leczenia adjuwantowego – radioterapii oraz chemioterapii lub chociaż zmniejszenia dawki tego leczenia. Tym samym oprócz poprawy przeżycia pacjentów, poprawiłaby się także, jakość ich życia. Po usunięciu nerki produkty przemiany azotowej ulegają wydaleniu przy udziale tylko jednej z nich, co jest problemem szczególnie u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Z usunięciem pęcherza moczowego wiąże się konieczność odprowadzenia moczu z obu zespolonych i wyprowadzonych na skórę lub przez wstawkę jelitową moczowodów bezpośrednio do urostomii, na której pacjenci pozostają do końca życia. Po usunięciu jądra z powodu choroby nowotworowej pacjenci doświadczają zmniejszonej produkcji testosteronu oraz spadku wydajności spermatogenezy prowadzącej do niepłodności. Pomimo rosnącego zainteresowania programami badań przesiewowych w kierunku powyższych nowotworów, nie zidentyfikowano jeszcze klinicznie potwierdzonych biomarkerów wczesnego wykrycia zarówno w moczu jak i w surowicy.

Powyższe dane obrazują skalę problemu i jednocześnie stanowią wyzwanie zarówno dla lekarzy jak i naukowców. Rozważając rolę lekarzy, jest to wyzwanie w równej mierze dla lekarzy rodzinnych, urologów oraz onkologów. Lekarze rodzinni często, jako pierwsi badają pacjentów zgłaszających objawy mogące wskazywać na chorobę nowotworową układu moczowo-płciowego. To lekarze tej specjalizacji decydują o dalszych losach chorego na podstawie zgłaszanych objawów, wyników badań laboratoryjnych oraz opisu badań obrazowych. To od nich zależy jak szybko pacjent trafi do urologa. Urolog z kolei, na podstawie wywiadu chorobowego, badania przedmiotowego oraz wyników badań kontynuuje diagnostykę lub kwalifikuje chorego do leczenia zabiegowego. Onkolog podejmuje decyzję o ewentualnym leczeniu przed operacją – neoadjuwantowym, a także po uzyskaniu wyniku histopatologicznego – adjuwantowym. Może to być radioterapia czy też chemioterapia lub immunoterapia. W całym procesie diagnostyczno-terapeutycznym najbardziej istotna jest dobra komunikacja i współpraca miedzy lekarzami. Bardzo ważne i nieodłączne miejsce w tym procesie zajmuje także praca naukowa.

Moją dotychczasową pracę naukową, w tym szczególne osiągnięcie naukowe, oparłem na specjalizacjach, w których przeszedłem szkolenie. Są to urologia i andrologia kliniczna. Jako

wykonujący operację urolog, osobiście pobieram i zabezpieczam materiał nowotworowy, który następnie dostarczam do odpowiednich laboratoriów. Są to nowotwory złośliwe nerki oraz pęcherza moczowego. Zajmuję się również pacjentami z podejrzeniem męskiego czynnika niepłodności stąd w kręgu moich ścisłych zainteresowań ważne miejsce zajmują pacjenci z rozpoznaniem guza jądra. Rozpoczęta przeze mnie w 2009 roku, na trzecim roku studiów, współpraca z Zakładem Biochemii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku zaowocowała obroną doktoratu w 2017 roku. Trzy spośród sześciu publikacji wchodzących w skład szczególnego osiągnięcia naukowego są kontynuacją tej wieloletniej współpracy. W roku 2014 rozpocząłem współpracę z Zakładem Histologii i Cytofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku gdzie obecnie pracuję nad biologią guzów jąder. Efektem dotychczasowej pracy jest wchodząca w skład szczególnego osiągnięcia naukowego publikacja, w której ocenie poddałem cząstki adhezyjne w nasieniaku jądra. W roku 2017 rozpocząłem współpracę z Zakładem Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, której efektem są dwie prace naukowe wchodzące w skład szczególnego osiągnięcia naukowego. W pracach tych podjąłem się analizy metabolizmu sfingolipidów w raku jasnokomórkowym nerki oraz w raku pęcherza moczowego.

Macierz pozakomórkowa (Extracellular matrix - ECM) jest rezerwuarem wody i elektrolitów, otacza komórki zespalając je w tkanki, a te w narządy. Jest miejscem wiązania wielu czynników wzrostowych i enzymów. Bierze udział w procesie wymiany produktów metabolizmu pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a komórkami. Podstawowymi składnikami ECM są kolageny różnych typów, proteoglikany, glikoproteiny strukturalne oraz elastyna. Degradacja składników ECM zachodzi przy udziale specyficznej grupy enzymów - metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP). W mojej pracy zająłem się trzema podstawowymi grupami metaloproteinaz w raku jasnokomórkowym nerki, są to: kolagenazy, żelatynazy oraz metaloproteinazy transbłonowe. Kolagenazy w tym MMP-1 (kolagenaza 1) i MMP-13 (kolagenaza 3) są najbardziej specyficznymi enzymami degradującymi kolagen. Żelatynazy: MMP-2 (żelatynaza A) oraz MMP-9 (żelatynaza B) degradują wstępnie nadtrawiony i zdenaturowany kolagen. Są to enzymy mające największą zdolność do degradacji kolagenu typu IV, głównego składnika błon podstawnych. Utrata ciągłości błon podstawnych warunkuje zapoczątkowanie procesu migracji komórek nowotworowych z pierwotnego ogniska nowotworowego oraz tworzenie przerzutów w miejscach odległych. Metaloproteinazy błonowych (MT-MMP) w tym MMP-14 i MMP-15 są zakotwiczone w błonach za pomocą cząsteczki glikozylofosfatydyloinozytolu. Enzymy te rozkładają różne

składniki ECM, a także biorą udział w przekazywaniu sygnału na poziomie komórek. Przebudowa macierzy, a więc i rola MMP w procesach nowotworowych jest bardzo istotna. Na wszystkich etapach procesu kancerogenezy - inicjacji promocji i progresji, obserwuje się degradację i przebudowę macierzy pozakomórkowej. Degradacja jest zdecydowanie bardziej nasilona w fazach promocji i progresji nowotworu. MMP degradują składniki macierzy, białka adhezyjne, receptory powierzchniowe, co jest warunkiem umożliwiającym: hamowanie apoptozy komórek potencjalnie nowotworowych, powstawanie nacieku nowotworowego, migrację komórek, progresję nowotworu przez nasilenie angiogenezy oraz powstawanie przerzutów odległych. Równowaga pomiędzy proliferacją a apoptozą warunkuje utrzymanie homeostazy tkankowej. Degradacja macierzy w przebiegu wzrostu nowotworów ułatwia rozprzestrzenianie się i migracje komórek nowotworowych. Ze wzrostem aktywności metaloproteinaz wiąże się ryzyko progresji procesu nowotworowego. Uszkodzenie błon podstawnych umożliwia migrację komórek śródbłonka naczyniowego a w konsekwencji powstawanie nowych naczyń. Degradacja błon podstawnych, głównie przy udziale MMP-2 i MMP-9 (żelatynaz), które jako jedyne degradują kolagen błon podstawnych - kolagen typu IV, umożliwia nie tylko naciek nowotworowy, ale również powstawanie odległych przerzutów.

Sfingolipidy będące składnikami błon komórkowych działają, jako cząsteczki bioaktywne niezbędne w przekazywaniu sygnałów i regulacji wielu procesów komórkowych, takich jak proliferacja, wzrost, migracja, różnicowanie i apoptoza. Ceramid, będący centralną cząsteczką w metabolizmie sfingolipidów jest rozkładany głównie do sfingozyny przez ceramidazę. Następnie sfingozynę można ponownie acylować do ceramidu lub przekształcić w sfingozyno-1-fosforan (S1P) przez kinazę sfingozyny (SphK), która również fosforyluje dihydrosfingozynę, tworząc dihydrosfingozyno-1-fosforan. Pomimo, że S1P i dhS1P mogą działać, jako przekaźniki wewnątrzkomórkowe, wywierają większość swoich skutków biologicznych poprzez błonowe receptory sprzężone z białkiem G. Istnieje wiele naukowych dowodów podkreślających udział bioaktywnych sfingolipidów, takich jak S1P i ceramidy, w rozwoju procesów nowotworowych, progresji, przerzutach i oporności na chemioterapię. Ceramid jest powszechnie uważany za środek przeciwnowotworowy ze względu na jego zdolność do zatrzymywania wzrostu i indukowania apoptozy. W przeciwieństwie do tego, S1P działa, jako promotor nowotworzenia, wspierając transformację komórkową, migrację, proliferację, angiogenezę i przeżycie komórek nowotworowych, jednocześnie hamując apoptozę indukowaną ceramidami. Modulacja sygnalizacji S1P jest obiecującą drogą terapii nowotworów.

Cząsteczki adhezyjne biorące udział w organizacji, różnicowaniu i proliferacji komórek, odgrywają bardzo ważną rolę w ich prawidłowym funkcjonowaniu. Najnowsze badania wskazują, że cząsteczki adhezyjne odgrywają ważną rolę w różnych etapach rozwoju nowotworu złośliwego. Stymulują pierwotny wzrost guza i poprzez wewnątrzkomórkowe mechanizmy przekazywania sygnału, umożliwiają komórkom nowotworowym migrację przez ścianę naczyń krwionośnych tym samym tworzenie przerzutów.

Jedną z rodzin białek adhezyjnych są kadheryny, które odgrywają kluczową rolę w zabezpieczaniu kontaktów międzykomórkowych. W procesie karcynogenezy kadheryny są często inaktywowane lub funkcjonalnie blokowane, co umożliwia rozwój i progresję nowotworu. Kadheryny są nierozerwalnie związane z kateninami i formują kompleksy kadheryna-katenina, które są niezwykle ważne dla adhezji komórkowej. Działanie β-kateniny nie ogranicza się do regulacji adhezji międzykomórkowej. Jest także ważnym mediatorem szlaku sygnałowego Wnt. Zwiększony poziom ekspresji b-kateniny i jej lokalizacja w jądrze komórkowym sprzyja proliferacji i przeżycie komórek nowotworowych. Aktywacja klasycznego szlaku sygnałowego jest związana z poziomem β-kateniny zgromadzonej w cytoplazmie.

Należąca do grupy lektyn, Galektyna-3 spełnia ważne funkcje biologiczne, takie jak: apoptoza, wzrost, różnicowanie i transformacja komórek. Lektyna ta występuje głównie w cytoplazmie, ale można ją znaleźć także w jądrze komórkowym. Galektyna-3 jest wydzielana do płynów ustrojowych, takich jak surowica i mocz. Badania wykazały, że galektyna-3 może mieć znaczenie diagnostyczne lub prognostyczne, jako biomarker wielu chorób, w tym nowotworów.

Głównym celem cyklu sześciu powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora była ocena ekspresji enzymów, sfingolipidów oraz cząstek adhezyjnych w wybranych nowotworach układu moczowo-płciowego. Szczególną uwagę poświęciłem kolagenazom, żelatynazom, metaloproteinazom transbłonowym oraz sfingolipidom w raku jasnokomórkowym nerki. Analizie poddałem również metabolizm sfingolipidów w raku pęcherza moczowego oraz cząsteczki adhezyjne w nasieniaku jądra.

Metodyka prac obejmowała

- Wysokosprawna chromatografia cienkowarstwowa (HPTLC) i wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC) do jakościowej i ilościowej analizy bioaktywnych sfingolipidów/glikosfingolipidów

- Reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR) i Western blot do oceny ekspresji mRNA, zawartości białek transporterów sfingolipidów

- Metoda Western Blot z użyciem specyficznych przeciwciał celem oceny jakościowej kolaganaz MMP-1 i MMP-13, żelatynaz A i B (MMP-2, MMP-9) oraz metaloproteinaz transbłonowych: MMP-14 i MMP-15

- Metoda immunoenzymatyczna (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) celem oceny ilościowej kolaganaz MMP-1 i MMP-13, żelatynaz A i B oraz metaloproteinaz transbłonowych MMP-14 i MMP-15

- Metoda fluorymetryczna - odczyt degradacji substratu, mierzonego za pomocą spektrofotofluorymetrycznego/wielomodowego czytnika mikropłytek celem oceny aktywności kolagenaz MMP-1 i MMP-13, żelatynaz MMP-2 i MMP-9 oraz metaloproteinaz transbłonowych MMP-14 i MMP-15

- Barwienia immunohistochemiczne z użyciem specyficznych przeciwciał celem wykrycia b-kateniny, E-kadheryny i galektyny-3

- PCR w czasie rzeczywistym celem oceny ekspresji genów kodujących b-kateninę, E-kadherynę i galektynę 3

Ad.1 **Młynarczyk Grzegorz**, Kudelski Jacek, Darewicz Barbara, Bruczko-Goralewska Marta, Romanowicz Lech.

Suppressed expression but not activity of collagenases MMP-1 and MMP-13 in human renal carcinoma. **Pathobiology, 2019 : 86, 4, s. 201-207**

Celem pracy była ocena zawartości kolagenu oraz ekspresji i aktywności kolagenaz w raku jasnokomórkowym nerki w porównaniu do tkanki kontrolnej, niezajętej procesem nowotworowym. Kolagen jest podstawowym substratem do działania badanych kolagenaz. Kolagenazy są jedynymi enzymami zdolnymi do rozszczepienia potrójnej helikalnej struktury natywnego kolagenu. Analizie poddano kolagenazę 1 czyli MMP-1 oraz kolagenazę 3 – MMP-13.

Materiał badawczy stanowiły tkanki guza pierwotnego pobrane po usunięciu nerki. Materiał kontrolny stanowiły fragmenty nerki pobrane z przeciwległego względem guza bieguna usuniętego narządu. Do badania zakwalifikowano pacjentów z histopatologicznym rozpoznaniem raka jasnokomórkowego nerki w stadium złośliwości G2 (n = 10) oraz G3 (n = 10) według czterostopniowej skali ISUP (International Society of Urological Pathology). W badanym materiale oceniono zawartość kolagenu oraz ekspresję i aktywność kolagenaz 1 i 3 (odpowiednio: MMP-1 i MMP-13). Zawartość kolagenu oznaczono metodą analizy hydroksyproliny, która stanowi około 1/8 masy kolagenu. Ekspresję i zawartość kolagenaz oceniono za pomocą metod Western blot i ELISA, natomiast aktywność enzymatyczną mierzono przy użyciu substratu fluorogennego.

Zaobserwowano znaczne zmniejszenie zawartości kolagenu wraz ze wzrostem stopnia złośliwości raka nerki. Zdrowa tkanka nerki zawierała podobne ilości obu kolagenaz, zawartość ta była jednocześnie znacznie wyższa niż w tkankach nowotworowych. Zawartość kolagenaz istotnie zmniejszała się w tkankach guza nerki w miarę wzrostu stopnia złośliwości nowotworu. Aktywność MMP-13 była znacznie wyższa niż MMP-1 we wszystkich badanych tkankach. Zaobserwowano znaczny wzrost aktywności badanych kolagenaz wraz ze wzrostem stopnia złośliwości raka nerki.

Niższa zawartość kolagenaz oraz ich wyższa aktywność w tkance nowotworowej wskazują, że większość tych enzymów występuje w formie aktywnej w raku nerki. Obniżona zawartość kolagenu w tkance nowotworowej wynika ze zwiększonej aktywności kolagenaz. Wyniki te wskazują na różnice w regulacji ekspresji i aktywacji MMP w raku jasnokomórkowym nerki w zależności od stopnia złośliwości zmiany. Wydaje się, że kolagenaza 3 jest tą

dominującą nad MMP-1. Wnioski te wynikają ze znacznie zwiększonej specyficznej aktywności tego enzymu w porównaniu do specyficznej aktywności MMP-1 w obu stadiach złośliwości guza.

Ad.2 **Młynarczyk Grzegorz**, Mikłosz Agnieszka, Suchański Jarosław, Reza Sufoura, Romanowicz Lech, Sobolewski Krzysztof, Chabowski Adrian, Baranowski Marcin.

Grade-dependent changes in sphingolipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma.

Journal of Cellular Biochemistry, 2022 : 123, 4, s. 819-829

Istnieje wiele dowodów na rolę bioaktywnych sfingolipidów w biologii nowotworów, a zaburzenia metabolizmu sfingolipidów obserwowano w wielu nowotworach złośliwych. Celem niniejszego badania było dostarczenie bardziej szczegółowych danych na temat metabolizmu sfingolipidów w różnych stadiach złośliwości raka jasnokomórkowego nerki.

Próbki guza oraz niezajętych nowotworem fragmentów tej samej nerki pobrano od pacjentów poddanych radykalnej nefrektomii. Pacjentów podzielono według stopnia złośliwości guza: n = 14 dla G2, n = 12 dla G3, n = 9 dla G4. Zawartość bioaktywnych sfingolipidów i glikosfingolipidów oznaczono za pomocą metod wysokosprawnej chromatografii cienkowarstwowej (HPTLC) i wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), a ekspresję mRNA i białek transporterów sfingolipidów oraz enzymów metabolizujących oceniono przy użyciu ilościowego PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR) i Western blot.

W porównaniu ze zdrową tkanką nerki, rak jasnokomórkowy charakteryzował się akumulacją sfingozyny, sfingozyno-1-fosforanu (S1P), ceramidu, dihydrosfingozyny i dihydroceramidu. Akumulacja dihydrosfingozyny i dihydroceramidu była ograniczona do guzów o wyższych stopniach złośliwości. Ponadto w porównaniu z tkanką zdrową zawartość gangliozydów w tkance guza była zwiększona kosztem globozydów. Zaobserwowano także wyraźne zmiany w ekspresji mRNA enzymów metabolizujących S1P oraz genu spinster homolog 2, które były zależne od stopnia zaawansowania guza. Ogólnie, ich ekspresja była znacznie wyższa w guzach G2 w porównaniu z wyższymi stopniami złośliwości.

Rak jasnokomórkowy nerki charakteryzuje się głębokimi i wielopoziomowymi zaburzeniami w metabolizmie sfingolipidów, które w dużej mierze zależą od stopnia zaawansowania guza. Można podjąć próbę założenia, iż zaburzenia metabolizmu

sfingolipidów mogą stanowić prawdopodobną przyczynę progresji raka jasnokomórkowego nerki.

Ad.3 **Młynarczyk Grzegorz**, Domian Natalia, Kasacka Irena.

Changes in adhesion molecules: β-catenin, E-cadherin and galectin-3 in cells of testicular seminoma. **Frontiers in Oncology, 2023: 13, 7 pp**

Najczęstszymi nowotworami złośliwymi jądra są nasieniaki. Charakteryzują się one szybkim wzrostem oraz bardzo wysokim potencjałem przerzutowym do innych narządów. Wzajemne interakcje komórek nowotworowych odgrywają istotną rolę w inwazyjności i zdolności przerzutowej, w których szczególną funkcję pełnią kompleksy białek adhezyjnych. Brakuje jednak badań dotyczących zmian w tych cząsteczkach oraz ich zachowania w prebiegu raka jądra. Celem badania była immunohistochemiczna identyfikacja i ocena cząsteczek adhezyjnych: β-kateniny, E-kadheryny oraz galektyny-3 w nasieniaku.

Badania przeprowadzono na preparatach histologicznych uzyskanych z tkanek raka jądra – nasieniaka, w porównaniu z niezmienionymi nowotworowo tkankami jądra, jako materiałem kontrolnym. Materiał pochodził od 30 pacjentów poddanych orchidektomii z histopatologicznym rozpoznaniem nasieniaka. Wszystkie tkanki nowotworowe znajdowały się w tym samym stadium zaawansowania miejscowego i ograniczały się do jąder, bez cech nacieku naczyniowego/limfatycznego. Do identyfikacji β-kateniny, E-kadheryny oraz galektyny-3 oraz oceny ekspresji genów zastosowano immunohistochemię i PCR. Immunobarwienie wykonano zgodnie ze specyficznym protokołem. Skrawki zatopione w parafinie odparafinowano i uwodniono w czystych alkoholach. Skrawki tkanki jąder poddano obróbce wstępnej w komorze ciśnieniowej i ogrzano przy użyciu cytrynianu o pH=6,0. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej skrawki inkubowano z roztworem blokującym peroksydazę. Skrawki z przeciwciałami pierwotnymi inkubowano przez 24 godziny w temperaturze +4°C w wilgotnej komorze. Po zakończonej procedurze następowała inkubacja z przeciwciałem wtórnym. Związane przeciwciała uwidoczniono poprzez inkubację z chromogenem DAB Flex. Na koniec skrawki tkanki jądra wybarwiono kontrastowo hematoksyliną i obserwowano pod mikroskopem świetlnym. Skrawki z tkankami nasieniaka odwodnionp, specyficzność przeciwciał potwierdzono za pomocą kontroli negatywnej, w której przeciwciała zastąpiono rozcieńczalnikiem przeciwciał. Kontrola negatywna nie wykazała widocznej immunoreaktywności w kanalikach nasiennych. Celem oceny ekspresji

genów wykonano RTqPCR. Próbki nasieniaka i tkanek prawidłowych pobrane z materiału po operacji umieszczono w roztworze RNA-later. Oznaczenie ilościowe i kontrolę jakości całkowitego RNA przeprowadzono przy użyciu spektrofotometru NanoDrop 2000. Porcję 1 µg całkowitego RNA poddano odwrotnej transkrypcji do cDNA. Syntezę cDNA przeprowadzono w końcowej objętości 20 ml przy użyciu termocyklera. W celu odwrotnej transkrypcji mieszaniny inkubowano w temperaturze 46°C przez 20 minut, następnie ogrzewano do 95°C przez 1 minutę i na koniec szybko ochłodzono do 4°C. Ilościowe reakcje PCR w czasie rzeczywistym przeprowadzono przy użyciu Stratagene Mx3005P (Agilent Technologies) z SsoAdvancedTM Universal SYBER® Green Supermix (BIO-RAD). Gen metabolizmu podstawowego GAPDH zastosowano, jako gen referencyjny do oceny ilościowej. Aby określić poziom ekspresji genów testowych, skonstruowano krzywe standardowe dla każdego genu oddzielnie z seryjnie rozcieńczonymi produktami PCR. Wszystkie wyniki normalizowano do GAPDH.

Immunoreaktywność i ekspresja β-kateniny oraz E-kadheryny w nasieniakach były znacznie zmniejszone w porównaniu do tkanek jądra niezajętych procesem nowotworowym. Immunoreaktywność galektyny-3 wykryto zarówno w tkankach kontrolnych, jak i nowotworowych, ale w różnej lokalizacji. W tkankach niezmienionych nowotworowo galektyna-3 była zlokalizowana w cytoplazmie komórek kanalików nasiennych, natomiast w nasieniakach znajdowała się głównie w śródbłonku. Ekspresja genu Lgals3, kodującego galektynę-3, była nieznacznie wyższa w nasieniakach w porównaniu do tkanek niezajętych procesem karcynogenezy.

Wyniki badań sugerują istotną rolę β-kateniny, E-kadheryny oraz galektyny-3 w procesie karcynogenezy nasieniaków. Mogą one wskazywać na nowe aspekty patomechanizmu powstawania tych guzów, a tym samym przyczynić się do lepszego zrozumienia ich biologii.

Ad.4 **Młynarczyk Grzegorz**, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Bruczko-Goralewska Marta, Romanowicz Lech, Tokarzewicz Anna.

Higher content but no specific activity in gelatinase B (MMP-9) compared with gelatinase A (MMP-2) in human renal carcinoma. **Cancers 2023 : 15, 22, 13 pp**

Żelatynazy są kolejną grupą enzymów należących do metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Żelatynaza A i B (odpowiednio MMP-2 i MMP-9) to enzymy o

najwyższej zdolności degradacji kolagenu, przede wszystkim kolagenu typu IV, który stanowi kluczowy składnik błony podstawnej. Wraz z degradacją błon podstawnych w procesach nowotworowych może dochodzić do powstawania przerzutów odległych.

Celem powyższego badania była ocena ekspresji i aktywności żelatynazy A i żelatynazy B w raku jasnokomórkowym nerki w odniesieniu do tkanki kontrolnej. Tkankę kontrolną stanowił materiał pobrany z przeciwległego względem guza bieguna usuniętej nerki. Tkanka ta nie wykazywała makroskopowo cech zajęcia procesem nowotworowym. Materiał do badań stanowiła tkanka jasnokomórkowego raka nerki pobrana od pacjentów z nowotworem w stadium G2 lub G3. Analizie poddano próbki zdrowych tkanek (n = 20) oraz tkanek raka jasnokomórkowego nerki (G2 n = 10, G3 n = 10). Obecność i zawartość MMP oznaczono odpowiednio metodami Western blot oraz ELISA. Aktywność aktualną i specyficzną oceniono metodą fluorymetryczną. Do wykrycia obecności MMP-2 i MMP-9 w badanym materiale wykorzystano technikę zymografii. Ekstrakty tkankowe naniesiono na żel poliakryloamidowy i przeprowadzono elektroforezę przy stałym napięciu (150 V). Żel następnie przeniesiono do 0,05 M buforu Tris-HCl (pH 8,0) zawierającego 5 mM CaCl2, inkubowano w temperaturze 37°C przez 18 godzin i zabarwiono 1% Coomassie Brilliant Blue R-250. Aktywność żelatynolityczną wykryto w postaci wyraźnych pasm na niebieskim tle nierozłożonego substratu, MMP-9 charakteryzował się najwyższym nasyceniem sygnału.

Zaobserwowano, iż obie żelatynazy w nerce występują głównie w postaci kompleksów wysokocząsteczkowych, niezależnie od tego, czy była to tkanka kontrolna, czy nowotworowa. Obie żelatynazy były obecne w porównywalnych ilościach w zdrowych tkankach nerki. W próbkach raka nerki MMP-9 występowała w większej ilości niż MMP-2 w obu analizowanych stopniach zaawansowania. Jednocześnie aktywność MMP-2 była znacznie wyższa w tkance nowotworowej w porównaniu do aktywności MMP-9. Wyższa zawartość MMP-9 oraz jednocześnie niższa aktywność specyficzna w tkankach nowotworowych sugerują, że MMP-9 występuje głównie w formie nieaktywnej w raku jasnokomórkowym nerki.

Powyższe badanie ujawniło zmiany zawartości i aktywności w analizowanych żelatynazach w zdrowych i nowotworowych tkankach raka nerki. Wydaje się, że pomimo większej zawartości MMP-9 w badanych tkankach, to jednak aktywność jest cechą determinującą dominację MMP-2 względem MMP-9 w raku jasnokomórkowym nerki zarówno w stopniu złośliwości G2 jak i G3.

Ad. 5 **Młynarczyk Grzegorz**, Tokarzewicz Anna, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Novák Vojtech, Novák Adam, Mitura Przemysław, Romanowicz Lech.

MMP-14 exhibits greater expression, content and activity compared to MMP-15 in human renal carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences, 2024 : 25, 15, 11 pp.**

Metaloproteinazy transbłonowe (w tym MMP-14 i MMP-15) to enzymy biorące udział w degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej. W przypadku nowotworów biorą udział w procesach takich jak inwazja komórkowa, angiogeneza oraz powstawanie przerzutów. Celem powyższego badania była ocena ekspresji, zawartości i aktywności MMP-14 i MMP-15 w raku jasnokomórkowym nerki.

Analizie poddano próbki zdrowej tkanki nerek (n = 20) i tkanki jasnokomórkowego raka nerki (n = 20). Materiał podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia złośliwości guza. Grupa w stopniu złośliwości G2 stanowiła 10 pacjentów, podobnie grupę w stadium złośliwości G3 stanowiło 10 chorych. Obecność i zawartość MMP oceniano odpowiednio techniką Western blot i ELISA. Do oznaczenia zawartości MMP-14 i MMP-15 w badanych próbkach wykorzystano zestaw ELISA dla MMP-14 firmy Sigma-Aldrich oraz zestaw ELISA dla MMP-15 Cloud-Clone Corp. W przypadku analizy metodą Western blot zastosowano metodę Laemmliego do elektroforezy próbek tkankowych (20 µg białka dla MMP-14 i MMP-15). W celu blokowania membran zanurzono je na 1 godzinę w 5% (m/m) roztworze odtłuszczonego mleka w proszku w buforze TBS-T. Następnie membrany inkubowano z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ludzkiemu MMP-14 lub z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ludzkiemu MMP-15. Związane przeciwciała wykrywano przy użyciu przeciwciał wtórnych sprzężonych z fosfatazą alkaliczną. Aktywność MMP, aktualną oraz rzeczywistą, oceniano za pomocą analizy fluorymetrycznej. Aktualne i specyficzne aktywności MMP-14 oraz MMP-15 zostały zmierzone przy użyciu czarnej, 96-dołkowej mikropłytki, która została uprzednio pokryta odpowiednim przeciwciałem specyficznym dla danego MMP. Zastosowano te same przeciwciała, które były używane we wcześniejszej w analizie Western blot, do pokrycia dołków mikropłytki. Aktualna aktywność każdego testowanego MMP została obliczona, jako aktywność enzymu przypadająca na kilogram całkowitej zawartości białka (katal/kg całkowitej zawartości białka). Natomiast aktywność specyficzna została określona, jako aktywność enzymu przypadająca na kilogram zawartości MMP w próbce (katal/kg zawartości MMP).

Wykazano, iż zarówno kontrolne, jak i nowotworowe tkanki nerek zawierają enzymy MMP-14 i MMP-15 w postaci kompleksów o dużej masie cząsteczkowej. Co więcej, enzymy te występują zarówno w formie aktywnej, jak i utajonej. Ich zawartość w tkankach nowotworowych jest bardzo podobna, jednak z zauważalnym spadkiem zawartości w przypadku obu metaloproteinaz transbłonowych wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka nerki. Zawartość MMP-14 w tkance kontrolnej wielokrotnie przewyższała jej zawartość nie tylko w tkance nowotworowej, ale również w porównaniu do zawartości MMP-15 w tkance niezajętej procesem nowotworowym. Biorąc pod uwagę wartości aktywności aktualnej i specyficznej, MMP-14 dominuje nad MMP-15 we wszystkich badanych tkankach.

Nasze badanie sugeruje, że MMP-14 odgrywa znacznie bardziej istotną rolę niż MMP-15 w badanych tkankach raka jasnokomórkowego nerki. Dlatego wydaje się, że ta metaloproteinaza transbłonowa może być obiecującym celem w diagnostyce, rokowaniu i terapii raka jasnokomórkowego.

Ad.6 **Młynarczyk Grzegorz**, Mikłosz Agnieszka, Chabowski Adrian, Baranowski Marcin
Urothelial urinary bladder cancer is characterized by stage-dependent aberrations in metabolism of bioactive sphingolipids. **International Journal of Molecular Sciences, 2024 : 25, 22, 8 pp.**

Sfingolipidy są nie tylko istotnymi składnikami błon komórkowych, ale również pełnią funkcję bioaktywnych cząsteczek kluczowych w transdukcji sygnałów i regulacji wielu procesów komórkowych, takich jak proliferacja, wzrost, migracja, różnicowanie i apoptoza. Chociaż zaburzenia metabolizmu sfingolipidów obserwowano w wielu nowotworach złośliwych, rak pęcherza moczowego nie był jeszcze badany w tym kontekście. Celem niniejszego badania była anzaliza metabolizmu bioaktywnych sfingolipidów w różnych stadiach zaawansowania miejscowego raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Badaniem objęto 48 pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego. Nowotwory sklasyfikowano jako nienaciekające błonę mięśniową pęcherza moczowego – NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer, n = 24) lub jako naciekające mięśniówkę pęcherza moczowego – MIBC (muscle invasive bladder cancer, n = 24). Próbki zdrowej tkanki pęcherza moczowego pochodziły od pacjentów poddanych radykalnej cystektomii. Materiał kontrolny pobrano z makroskopowo niezajętego procesem nowotworowym regionu pęcherza

moczowego. Zawartość sfingolipidów oznaczano metodą HPLC, a ekspresję mRNA transporterów sfingolipidów i enzymów metabolizujących oceniano za pomocą RT-PCR.

W porównaniu ze zdrową tkanką pęcherza moczowego, rak urotelialny pęcherza moczowego, niezależnie od stadium, wykazywał podwyższoną ekspresję SphK1 – kinaza sfingozyny, Spns2 – spinster homolog (transporter sfingozyno-1-fosforanu) i ABCC1 – ATP-binding casette transporter (transporter sfigozyno-1-fosforanu). Zmiany poziomu bioaktywnych sfingolipidów były silnie zależne od stadium zaawansowania. W MIBC zaobserwowano akumulację sfingozyno-1-fosforanu (S1P) i ceramidu, podczas gdy zawartość tych sfingolipidów w NMIBC nie różniła się od zdrowej tkanki. Ponadto MIBC, w porównaniu z NMIBC, charakteryzował się wyższym poziomem sfingozyny i dihydroceramidu. Wraz z przejściem raka urotelialnego z formy nieinwazyjnej względem mięśniówki do formy inwazyjnej rozwijają się głębokie zmiany w metabolizmie sfingolipidów. Obejmują one akumulację S1P, wynikającą ze zwiększonej dostępności sfingozyny generowanej z ceramidu, który również gromadzi się na skutek dalszej aktywacji jego syntezy de novo. Wnioskować można, że zaburzenia metabolizmu S1P prowadzące do akumulacji tego sfingolipidu promującego nowotwór, przyczyniać się mogą do progresji raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

Badając trzy grupy metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) w raku jasnokomórkowym nerki w porównaniu do materiału kontrolnego wykazałem znaczące różnice w ekspresji oraz aktywności tych enzymów. Aktywność enzymatyczna wydaje się być tą wartością, która determinuje większe znaczenie badanego enzymu nad drugim. Zawartość metaloproteinazy w analizowanej tkance może być duża w porównaniu do innego enzymu jednak może on występować w swojej nieaktywnej postaci tym samym nie mieć większego znaczenia w kontekście swoich właściwości rozkładających substrat. Wykazałem, że to kolagenaza 3 (MMP-13) dominuje swoją aktywnością nad kolagenazą 1 (MMP-1) w raku jasnokomórkowym. Jednocześnie aktywność kolagenazy 1 wzrasta wraz ze wzrostem stopnia złośliwości guza nerki, co dodatkowo przyczynia się do konieczności zwrócenia większej uwagi w kierunku tego enzymu. Podobnie w pracy poświęconej żelatynazom w tym samym nowotworze nerki wykazałem, że to żelatynaza A (MMP-2), enzym o mniejszej zawartości w badanym materiale nowotworowym względem żelatynazy B (MMP-9), ale o znamiennie większej aktywności jest tym, który prowadzi do bardziej nasilonego rozkładu tkanki, czym przyczynia się do miejscowego zaawansowania choroby oraz powstawania przerzutów odległych. Co bardzo istotne, aktywność MMP-2 zwiększała się wraz ze wzrostem stopnia złośliwości guza nerki z G2 na G3, co dodatkowo podnosi wagę znaczenia właśnie tej metaloproteinazy. Ocena dwóch metaloproteinaz transbłonowych w raku jasnokomórkowym nerki również przyniosła dość jednoznaczne rezultaty oraz idące za nimi wnioski. Wyniki nie pozostawiają wątpliwości, że to MMP-14 odgrywa znacznie bardziej istotną rolę niż MMP-15 w badanych tkankach raka jasnokomórkowego nerki. Podobnie jak w przypadku kolagenaz i żelatynaz, zawartość obu metaloproteinaz transbłonowych w tkance nowotworowej była zbliżona, natomiast aktywność MMP-14 w guzach nerki okazała się być kilkanaście razy wyższa niż aktywność MMP-15. Zatem to kolagenaza 3, żelatynaza A oraz MMP-14 spośród poddanych analizie metaloproteinaz są tymi, które można wstępnie uznać za istotne w kontekście zarówno miejscowej proliferacji raka jasnokomórkowego nerki jak i progresji stopnia złośliwości z G2 na G3 według skali ISUP – International Society of Urological Pathology.

Sfingolipidy były kolejną grupą związków, które poddałem badaniu zarówno w raku jasnokomórkowym nerki jak i raku pęcherza moczowego. Rozważając nowotwór złośliwy nerki oceniłem metabolizm sfingolipidów w trzech stadiach złośliwości guza w czterostopniowej

skali ISUP. Były to stadia: G2, G3 oraz G4. Stwierdziłem znaczną akumulację sfingozyny, sfingozyno-1-fosforanu oraz ceramidu w tkance nowotworowej względem materiału kontrolnego. Zawartość dihydrosfingozyny i dihydroceramidu również byłą większa w tkance zmienionej nowotworowo względem kontroli. Jednocześnie ich zawartość zwiększała się wraz ze wzrostem stopnia złośliwości guza. Zaobserwowałem także wyraźne zmiany w ekspresji mRNA enzymów metabolizujących sfingozyno-1-fosforan. Ich ekspresja była znacznie wyższa w guzach G2 w porównaniu z wyższymi stopniami złośliwości. Wnioski płynące z uzyskanych wyników obrazują nam, iż rak jasnokomórkowy nerki charakteryzuje się głębokimi i wielopoziomowymi zaburzeniami w metabolizmie sfingolipidów, które w dużej mierze zależą od stopnia zaawansowania guza. Możemy, zatem z dużą dozą prawdopodobieństwa przyjąć, że zaburzenia metabolizmu sfingolipidów mogą stanowić prawdopodobną przyczynę progresji raka jasnokomórkowego nerki. Badając sfingolipidy w raku urotelialnym pęcherza moczowego nienaciekającym oraz naciekającym błonę mięśniową w odniesieniu do zdrowej tkanki tego narządu, stwierdziłem podwyższoną ekspresję kinazy sfingozyny oraz transporterów sfingozyno-1-fosforanu w tkance nowotworowej niezależnie od stadium zaawansowania miejscowego. W raku naciekającym mięśniówkę zaobserwowałem akumulację sfingozyno-1-fosforanu i ceramidu, podczas gdy zawartość tych sfingolipidów w raku nienaciekającym błonę mięśniową nie różniła się wyraźnie od tkanki zdrowej. Ponadto nowotwór inwazyjny, w porównaniu z nieinwazyjnym, charakteryzował się wyższym poziomem sfingozyny i dihydroceramidu. Uzyskane przeze mnie wyniki niewątpliwie świadczą o znaczących zmianach w metabolizmie sfingolipidów, rozwijających się wraz z progresją raka urotelialnego z formy nieinwazyjnej do formy inwazyjnej. Z otrzymanych wyników można wywnioskować, że zaburzenia metabolizmu sfingozyno-1-fosforanu prowadzące do akumulacji tego sfingolipidu promującego nowotwór, mogą przyczyniać się do progresji raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Badając cząsteczki adhezyjne w materiale tkankowym nasieniaków jąder w porównaniu z materiałem kontrolnym stwierdziłem zmniejszoną immunoreaktywność i ekspresję β-kateniny oraz E-kadheryny w nasieniakach w porównaniu do tkanek jądra niezajętych procesem nowotworowym. Immunoreaktywność galektyny-3 wykryto zarówno w tkankach kontrolnych, jak i nowotworowych. Mając na uwadze rolę cząsteczek adhezyjnych w procesach nowotworowych oraz ich kluczową funkcję polegająca na adhezji komórek, ich zmniejszona ekspresja w tkance nowotworowej może tłumaczyć postęp choroby oraz

powstawanie przerzutów odległych. Na podstawie uzyskanych wyników można jasno stwierdzić istotną rolę β-kateniny, E-kadheryny oraz galektyny-3 w procesie karcynogenezy nasieniaków. Mogą one wskazywać na nowe aspekty patomechanizmu powstawania tych guzów, a tym samym przyczynić się do lepszego zrozumienia ich biologii.

Podejmując się analizy zmian molekularnych w trzech różnych nowotworach układu moczowo-płciowego, uzyskałem wyniki, które nieco szerzej pozwalają spojrzeć na to jak powyższe nowotwory zachowują się w zależności od stopnia złośliwości oraz zaawansowania miejscowego, a także jak poszczególne rodzaje guzów zachowują się względem siebie. Zarówno metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej jak i sfingolipidy w raku jasnokomórkowym nerki pokazuję podobną tendencję ich ekspresji. Wraz ze stopniem złośliwości ta ekspresja ulega wzrostowi, co potwierdza, że mikrośrodowisko guza ma znaczący wpływ na aktywność badanych enzymów oraz ekspresję i akumulację sfingolipidów. Porównując tkankę nowotworową guzów nerek z guzami pęcherza moczowego uzyskujemy podobny wzorzec. Wzrost inwazyjności guza wiąże się z nasileniem ekspresji badanych sfingolipidów oraz ich transporterów. Podobnie jak metaloproteinazy oraz sfingolipidy, także cząsteczki adhezyjne funkcjonują na poziomie komórkowym, działając zarówno w cytoplazmie jak i macierzy pozakomórkowej. Odnosząc się do wyników dotyczących nasieniaków, oczywistym jest, że rozważając procesy nowotworowe, cząsteczek adhezyjnych, które mają przede wszystkim działanie hamujące inwazję miejscową oraz przerzuty odległe, będzie w tkance guza mniej niż w materiale kontrolnym. Potwierdziły to moje wyniki. Wszystkie cząstki, które działają prokancerogennie odznaczają się wyższą ekspresją i aktywnością w guzie niż w zdrowej tkance Odwrotnie, jak w przypadku nasieniaków jąder, molekuły, które prezentują przede wszystkim działanie hamujące procesy nowotworzenia, odznaczają się mniejszą ekspresją w tkance nowotworowej. Korzystając z uzyskanych wyników możemy z większym prawdopodobieństwem orzec, które z badanych enzymów, sfingolipidów oraz cząsteczek adhezyjnych mogą w przyszłości posłużyć, jako cel terapeutyczny służący zahamowaniu inwazji nowotworu oraz powstawania przerzutów odległych. Jednocześnie wyniki te mogą posłużyć za wskazówkę dotycząca ich wykorzystania, jako markerów wczesnego wykrycia badanych nowotworów oraz ryzyka progresji guza.

Podjęcie przeze mnie powyższego działania naukowego, na kilku płaszczyznach w aspekcie molekularnym, biochemicznym oraz histologicznym jest kolejnym kierunkiem w dążeniu do lepszego poznania i zrozumienia procesów nowotworzenia w układzie moczowo-

płciowym. Celem nadrzędnym jest znalezienie markerów wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych układu moczowego, a także odkrycie punktu będącego możliwym celem leczenia systemowego. Uzyskane przeze mnie wyniki dają wyraźne podstawy do wyodrębnienie poszczególnych molekuł, jako znamiennie istotnych w kontekście nowotworów układu moczowo-płciowego. Kontynuacja kolejnych projektów naukowych będzie w znacznej mierze opierała się na tych wynikach jedocześnie dążąc do dalszego rozwijania tematu poprzez nie tylko zwiększenie ilości materiału, ale również wykorzystanie nowoczesnych metod badawczych.

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

5.1

A. <u>Analiza bibliometryczna dotycząca całego dorobku naukowego</u>

Poza przedstawionym powyżej cyklem publikacji, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje liczne prace oryginalne i poglądowe, opublikowane w czasopismach krajowych oraz międzynarodowych.

Mój dorobek obejmuje łącznie:

- 23 opublikowane artykuły, w tym:
  - 14 prac oryginalnych (w tym 6 publikacji stanowiących cykl, dający podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego)
  - 2 prace przeglądowe
  - 2 opisy przypadków
  - 5 rozdziałów w monografiach o zasięgu krajowym
- 50 komunikatów zjazdowych, w tym:
  - 48 polskich streszczeń zjazdowych
  - 2 zagraniczne streszczenia zjazdowych

Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor (wg Journal Citation Reports) czasopism, w których opublikowałem prace wynosi **59, 320**, a punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) według wykazu czasopism z roku 2024, sporządzonego zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy wynosi **1839**

Liczba cytowań wg SCOPUS: 64; **h-index – 5**

Liczba cytowań wg Web of Science:

Core Collection 59 (52 bez autocytowań) **h-index – 5**

All Databases 61 (54 bez autocytowań) **h-index – 5**

B. Tematyka badawcza (prac niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego)

W kręgu moich najbliższych zainteresowań pozostały nowotwory układu moczowo-płciowego, których diagnostyką i leczeniem zajmuję się na co dzień w Klinice Urologii. Kontynuacja badań nad rakiem nerkowokomórkowym przyniosła efekty w postaci trzech kolejnych prac naukowych. Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, a dokładnie stromelizyny były przedmiotem badań w raku jasnokomórkowym nerki. Udowodniliśmy, że pomimo niższej zawartości stromelizyny 1 (MMP-3) w badanym materiale jej aktywność była wyższa od stromelizyny 2 (MMP-10), co czyni ją w kontekście inwazji miejscowej oraz przerzutów bardziej istotnym enzymem. Wraz z Zakładem Histologii i Cytofizjologii poddaliśmy badaniu efekt działania białka CacyBP/SIP na fosforylację kinaz: ERK1/2 i p38 w raku jasnokomórkowym nerki. Wykazaliśmy istotną immunoreaktywność badanych białek w tkance nowotworowej. Z tym samym Zakładem zbadaliśmy również szlak sygnałowy WNT/ß-katenina wraz z ekspresją białek CacyBP/SIP oraz LMP7 w różnych wariantach histologicznych raka nerkowokomórkowego. Wykazaliśmy istotne różnice w ekspresji tych białek. Obiecującym tematem jaki zamierzamy kontynuować z Zakładem Histologii I Cytofizjologii są badania nad nowotworem złośliwym prącia. Jest to rzadka, ale często bardzo agresywna choroba, dająca odległe przerzuty. Do tej pory opublikowaliśmy prezentację przypadku ca prącia. Przygotowujemy obecnie pracę na większej grupie pacjentów, która pozwoli na lepsze poznanie mechanizmów prowadzących do rozwoju tej rzadkiej choroby.

Kontynuacja wieloletniej współpracy z Zakładem Biochemii Lekarskiej zaowocowała licznymi pracami naukowymi, w których ocenialiśmy metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej w raku pęcherza moczowego. W pracach tych poddaliśmy ocenie żelatynazy, stromelizyny oraz metaloproteinazy transbłonowe. Badania oparliśmy na biochemicznej analizie materiału tkankowego pobranego bezpośrednio z guza w porównaniu z materiałem kontrolnym. Uzyskane wyniki ponownie pokazały, żę to aktywność a nie zawartość enzymów w tkance jest cechą, która świadczy o większym znaczeniu badanej metaloproteinazy w danym nowotworze złośliwym w kontekście wykorzystania tego enzymu jako potencjalnego celu leczenia systemowego oraz jako markara wczesnego wykrycia nowowtworu.

Wspomniana przeze mnie współpraca z powyższymi Zakładami oraz z Zakładem Fizjologii będzie kontynuowana a tematyka badań w ciągu najbliższych lat zostanie rozszerzona przede wszystkim o różne warianty nowotworów złośliwych jąder, a także nowotwory prącia.

5.2 Pozostałe osiągnięcia naukowe

5.2.1

Jestem współautorem 5 rozdziałów w monografii naukowej

- Dawidowicz Anna, Sierżantowicz Regina, **Młynarczyk Grzegorz.** *Choroby układu moczowo-płciowego. Choroby gruczołu krokowego. Łagodny przerost stercza.* W: *Instrumentarium i techniki zabiegów w urologii i andrologii*. Red. nauk. Izabela Szwed, Aldona Michalak, Paweł Kowal, Piotr Paweł Świniarski. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wydawnictwo Naukowe PWN, 2024 s. 65-84; **MNiSW: 20.000**

- Sowińska Ewa, Sierżantowicz Regina, **Młynarczyk Grzegorz.** *Choroby układu moczowo-płciowego. Kamica układu moczowego. ESWL (zewnątrzustrojowe rozkruszanie złogów). W: Instrumentarium i techniki zabiegów w urologii i andrologii.* Red. nauk. Izabela Szwed, Aldona Michalak, Paweł Kowal, Piotr Paweł Świniarski. Warszaw: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wydawnictwo Naukowe PWN, 2024 s. 35-36; **MNiSW: 20.000**

- Sowińska Ewa, Sierżantowicz Regina, **Młynarczyk Grzegorz.** *Choroby układu moczowo-płciowego. Kamica układu moczowego. RIRS. W: Instrumentarium i techniki zabiegów w urologii i andrologii.* Red. nauk. Izabela Szwed, Aldona Michalak, Paweł Kowal, Piotr Paweł Świniarski. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wydawnictwo Naukowe PWN, 2024 s. 37-42; **MNiSW: 20.000**

- Sowińska Ewa, Sierżantowicz Regina, **Młynarczyk Grzegorz.** *Choroby układu moczowo-płciowego. Kamica układu moczowego. URS (ureterorenoskopia). W: Instrumentarium i techniki zabiegów w urologii i andrologii.* Red. nauk. Izabela Szwed, Aldona Michalak, Paweł Kowal, Piotr Paweł Świniarski. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wydawnictwo Naukowe PWN, 2024 s. 43-47; **MNiSW: 20.000**

- Sowińska Ewa, Sierżantowicz Regina, **Młynarczyk Grzegorz.** *Choroby układu moczowo-płciowego. Kamica układu moczowego. Założenie cewnika DJ. W: Instrumentarium i techniki zabiegów w urologii i andrologii.* Red. nauk. Izabela Szwed, Aldona Michalak,

Paweł Kowal, Piotr Paweł Świniarski. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Wydawnictwo Naukowe PWN, 2024 s. 47-51; **MNiSW: 20.000**

5.2.2

Od 2018 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Urologii.
Komunikaty zjazdowe, powstałe pod nadzorem merytorycznym, jako opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Urologii (2018 r. – obecnie):

- Bagiński Konrad, **Młynarczyk Grzegorz**. *Matrix metalloproteinases: their role in human urinary bladder carcinoma diagnosis*. W: 18th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists. Bialystok, 10-12 May 2024. (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Cichocka Natalia, Mironiuk Paweł, **Młynarczyk Grzegorz**. *Blastic plasmocytoid dendritic cell neoplasm manifesting as testicle tumor - description of the neoplasm based on two clinical cases*. W: 14TH Bialystok International Medical Congress for Young Scientists. Białystok, 17-18TH may 2019. (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Sacharczuk Łukasz, Zajączkowska Kinga, Roleder J., **Młynarczyk Grzegorz**. *From the first attempts in laparoscopic surgery to assistance in urological operation*. W: 14TH Bialystok International Medical Congress for Young Scientists. Białystok, 17-18TH may 2019. (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Mironiuk Paweł, Cichocka Natalia, **Młynarczyk Grzegorz**. *Unusual case of prostate cancer metastasis to penis*. W: 14TH Bialystok International Medical Congress for Young Scientists. Białystok, 17-18TH may 2019. (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Zajewska Anna Julia, Sulik Agnieszka, Wojcieszuk Rafał, **Młynarczyk Grzegorz**, Darewicz Barbara, Kudelski Jacek. *Three extremely rare cases of testicular adult granulosa cell tumor*. W: 57th Polish and 15th International edition of Juvenes Pro Medicina, Łódź, 24-25 May 2019. (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Romaniuk Maryla Anna, Niezgoda Michał, Kasacka Irena, **Młynarczyk Grzegorz**. *Changes of 20S proteasome subunit expression and immunoreactivity in patients with Benign prostatic hyperplasia*. W: RSU International Student Conference 2019. "Health and Social Sciences". Riga, Latvia. 4-5April 2019. s. 106 (Zagraniczne streszczenie zjazdowe)

- Gugnacki Patryk, Romaniuk Maryla Anna, **Młynarczyk Grzegorz**. *Rare myeloid neoplasm present as tumor of testis: case report*. W: RSU International Student Conference 2019. "Health and Social Sciences". Riga, Latvia. 4-5April 2019. s. 321 (Zagraniczne streszczenie zjazdowe)

- Sacharczuk Łukasz, Roleder Julia, Zajączkowska Kinga, **Młynarczyk Grzegorz**. *Od pierwszych prób w chirurgii laparoskopowej do asysty w operacji urologicznej*. W: XLIX Ogólnopolska Konferencja Studentów Uczelni Medycznych w Szczecinie. IV International Medical Student's Conference in Szczecin. Szczecin, 15-17.03.2019. Książka abstraktów. s. 76 (Polskie streszczenie zjazdowe)

- Gugnacki Patryk, Romaniuk Maryla Anna, **Młynarczyk Grzegorz**. *Rare urological neoplasm - testicular adult granulosa cell tumor - case report*. W: 5th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Lublin 30thNovember - 1st December 2018. (Polskie streszczenie zjazdowe)

5.2.3

W 2022 roku otrzymałem grant **Narodowego Centrum Nauki – MINIATURA – 6**. Przyznanie środków finansowych na realizację działania naukowego ID: 557025 – „ CacyBP/SIP w nowej roli fosfatazy dla kinaz: ERK1/2 i p38 w zarodkowym złośliwym nowotworze jądra – nasieniaku”. Przyznano dnia 16.09.2022r.

5.2.4

Jako recenzent miałem możliwość ocenić poniższe prace:

- Roles of gelatinases in the pathogenesis of keloids: a comprehensive review Roles of MMP-2 and MMP-9 and their associated pathways or molecules in the pathogenesis of keloids: a comprehensive review. **Frontiers in Pharmacology**. 2024r.

- Mucinous tubular and spindle-cell carcinoma of the kidney: five-case report and literature review. **World Journal of Surgical Oncology**. 2019r.

- The prognostic value of matrix metalloproteinase-11 in glioma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. 2019r.

5.2.5

Trzykrotnie otrzymałem nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową:

- 2022 r. (nagroda za 2021 rok) nagroda naukowa II stopnia
- 2023 r. (nagroda za 2022 rok) nagroda naukowa III stopnia
- 2024 r. (nagroda za 2023 rok) nagroda naukowa I stopnia

5.2.6

W dniach 21.11-2.12.2022 reprezentowałem Klinikę Urologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na stażu naukowym w Klinice Urologii Uniwersytetu Karola w Pradze. Efektem współpracy jest popełniona publikacja w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences:

• **Młynarczyk Grzegorz**, Tokarzewicz Anna, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Novák Vojtech, Novák Adam, Mitura Przemysław, Romanowicz Lech. *MMP-14 exhibits greater expression, content and activity compared to MMP-15 in human renal carcinoma*. International Journal of Molecular Sciences, 2024: 25, 15, 11 pp. **Impact Factor: 4.9; MNiSW: 140.000**

W ramach nawiązanej w 2022 roku współpracy z pracownikami naukowymi Katedry Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu powstała publikacja naukowa dotycząca zmian w metabolizmie sfingolipidów w raku jasnokomórkowym nerki w zależności od stopnia złośliwości guza. Praca została opublikowana w 2022 roku w czasopiśmie Journal of Cellular Biochemistry.

• **Młynarczyk Grzegorz**, Mikłosz Agnieszka, Suchański Jarosław, Reza Sufoura, Romanowicz Lech, Sobolewski Krzysztof, Chabowski Adrian, Baranowski Marcin. *Grade-dependent changes in sphingolipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma*. Journal of Cellular Biochemistry, 2022: 123, 4, s. 819-829 **Impact Factor: 4.0 MNiSW: 100.000**

W ramach nawiązanej w 2022 roku współpracy z pracownikami naukowymi Katedry i Kliniki Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Kliniki Urologii i Urologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie powstała publikacja naukowa dotycząca zmian ekspresji oraz aktywności żelatynaz w raku pęcherza moczowego. Praca została opublikowana w 2023 roku w czasopiśmie Biomedicines.

• Kudelski Jacek, Tokarzewicz Anna, Gudowska-Sawczuk Monika, Mroczko Barbara, Chłosta Piotr, Bruczko-Goralewska Marta, Mitura Przemysław, **Grzegorz Młynarczyk.** *The Significance of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) and Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Urinary Bladder Cancer*. Biomedicines, 2023: 11, 3, 12 pp. **Impact Factor: 3,9; MNiSW: 100.000**

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

6.1

Od początku działalności naukowej występowałem, jako wykładowca podczas m.in.:

- Kongresu Naukowego Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2015r.-2024r.)
- Mazowieckich Dni Urologicznych
- Spotkaniach Sekcji Adeptów Urologii Polskiego Towarzystwa Urologicznego

- Międzynarodowego Sympozjum Naukowego: Rak nerki, rak prostaty 2015 - nowe wyzwania
- Konferencji Onkourologicznych w Białymstoku
- Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej "Zaburzenia seksualne - postępy w leczeniu" w Białowieży

6.2

Od 2014r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) oraz Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU). Od 2020r. jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Andrologicznego (PTA).

6.3

Od 2015 roku prowadzę zajęcia praktyczne oraz teoretyczne z zakresu urologii dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych V roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Początkowo, jako asystent, a od 2023 r jako adiunkt w Klinice Urologii i Urologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2018r. jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego. W trakcie jego działalności powstało wiele doniesień naukowych, prezentowanych oraz nagradzanych na naukowych konferencjach studenckich o zasięgu ogólnopolskim oraz zagranicznym.

Od 2016 roku prowadzę zajęcia praktyczne oraz teoretyczne z zakresu urologii dla studentów III roku ratownictwa medycznego Wyższej Szkoły Medycznej w Białymstoku.

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

.....

Podpis wnioskodawcy