

AUTOREFERAT

Olga Stasikowska-Kanicka

Łódź, 2018

1. Imię i Nazwisko

Olga Stasikowska-Kanicka

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

2010 r. - tytuł specjalisty w dziedzinie cytomorfologii medycznej, Nr 084/CM/2010

2006 r. - stopień doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski UM w Łodzi, na podstawie pracy pt: „*Chemokiny CC i receptory chemokinowe CCR w wybranych rozplemowych glomerulopatiach*”. Dyplom z wyróżnieniem. Nr 2543-29/06-L

2002 r. - tytuł magistra analityki medycznej Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie UM w Łodzi), Nr dyplomu 418/2002

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

od 2008 roku - adiunkt, Zakład Nefropatologii UM w Łodzi,

2006 – 2008 r. - asystent, Zakład Nefropatologii UM w Łodzi,

2002 – 2006 r. - Studia Doktoranckie, Zakład Nefropatologii, Katedra Patomorfologii UM w Łodzi

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311)

A) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Cykl 6 publikacji pod tytułem: „**Rola mikrośrodowiska w procesie nowotworzenia i progresji wybranych nowotworów nabłonkowych głowy i szyi**”

B) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

B.1. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M.

Immunohistochemical analysis of Foxp3+, CD4+, CD8+ cell infiltrates and PD-L1 in oral squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2018 Jul; 24(3): 497-505. Wydawnictwo: Springer (IF z roku 2016 1.736; punktacja MNiSW 20 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

B.2. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M.

Association of infiltrating cells with microvessel density in oral squamous cell carcinoma. Pol J Pathol. 2017; 68(1): 40-48. Wydawnictwo: Termedia (IF z roku 2016 0.99; punktacja MNiSW 15 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

B.3. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M.

T cells are involved in the induction of macrophage phenotypes in oral leukoplakia and squamous cells carcinoma - a preliminary report. J Oral Pathol Med. 2018 Feb;47(2):136-143. Wydawnictwo: John Wiley & Sons Ltd (IF z roku 2016 roku 2.043; punktacja MNiSW 30)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

B.4. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M.

Immunohistochemical Study EMT-Related Proteins in HPV-, and EBV-Negative Patients with Sinonasal Tumours. Pathol Oncol Res. 2016 Oct;22(4):781-8. Wydawnictwo: Springer (IF z roku publikacji 1.736; punktacja MNiSW 20 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

B.5. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M.

Immunohistochemical study on ADAM33 in sinonasal inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the larynx. Arch Med Sci. 2016 Feb 1;12(1): 89-94. Wydawnictwo: Termedia (IF z roku publikacji 1.969; punktacja MNiSW 30 pkt)

Mój udział w pracy polegał na pomysśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

B.6. Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Kulicka P, Danilewicz M. ADAM10 is overexpressed in oral squamous cell carcinoma with metastases. *Pol J Pathol* 2018; 69 (1): 67-72. Wydawnictwo Termedia (IF z roku 2016 0.99, punktacja MNiSW 15 pkt).

Mój udział w pracy polegał na pomysśle badania, zaplanowaniu badania, wyborze materiału tkankowego, wykonaniu odczynów immunohistochemicznych, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy w pracy szacuję na 80%.

Łączna punktacja publikacji zgłaszanych jako osiągnięcie naukowe wynosi:

IF: 9,464; MNiSW: 130.

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

Mikrośrodowisko nowotworowe

Mikrośrodowisko nowotworowe to strukturalnie i funkcjonalnie powiązany zbiór komórek otaczających komórki nowotworowe, wzajemnie na siebie oddziałujących przez bezpośredni kontakt oraz produkowane substancje aktywne (czynniki wzrostu, cytokiny, metaloproteazy). Mikrośrodowisko nowotworów litych tworzy głównie tkanka łączna, fibroblasty, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, oraz komórki układu immunologicznego. Obecne w mikrośrodowisku nowotworu komórki układu immunologicznego stanowią element zarówno odporności wrodzonej (makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki NK i NKT, komórki tuczne, granulocyty), jak i nabytej (subpopulacje limfocytów T i B). Komórki układu immunologicznego posiadają zdolność kontrolowania działania elementów mikrośrodowiska nowotworowego, jak również same podlegają zmianom pod wpływem bezpośredniego działania komórek nowotworowych jak i produkowanych przez nie substancji. Komórki układu immunologicznego mają kluczowe znaczenie we wstępnych etapach rozwoju nowotworu, w procesie angiogenezy oraz w powstawaniu przerzutów. Początkowy etap rozwoju nowotworu to szereg interakcji pomiędzy

powstającym nowotworem a otaczającą go tkanką, która staje się mikrośrodowiskiem nowotworu. W początkowych etapach rozwoju nowotworu, układ immunologiczny wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe, głównie poprzez reakcje cytotoksyczne, apoptozę, wydzielanie cytokin przeciwnowotworowych oraz na drodze bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych. Wraz z rozwojem nowotworu znaczenia nabierają czynniki immunosupresyjne wydzielane przez komórki nowotworowe, które doprowadzają do wygaszania odpowiedzi immunologicznej, inicjowanej pierwotnie przez układ immunologiczny. W efekcie dochodzi nie tylko do ucieczki nowotworu spod kontroli immunologicznej organizmu, ale i do ukierunkowania funkcji komórek układu odpornościowego na korzyść rozwijającego się nowotworu.

Limfocyty T w mikrośrodowisku nowotworowym

Z literatury wynika że, cytotoksyczna aktywność limfocytów T CD8⁺ odgrywa istotną rolę w procesie unicestwiania komórek nowotworowych (zwłaszcza w początkowym okresie rozwoju nowotworu). Limfocyty T CD4⁺ wykazują zróżnicowane działanie. Limfocyty Th1 wykazują działanie przeciwnowotworowe, znamienne ograniczające rozwój nowotworu, poprzez wydzielanie czynnika martwicy nowotworu TNF- α (*Tumor necrosis factor*), oraz interferonu IFN- γ (interferon gamma). Limfocyty T CD4⁺ Th2 hamując cytotoksyczność limfocytów T CD8⁺ poprzez interleukiny IL-4 oraz IL-10 wykazują działanie immunosupresyjne. Podobne działanie wykazuje subpopulacja limfocytów T regulatorowych CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (Treg) hamując odpowiedź immunologiczną limfocytów T CD8⁺ i CD4⁺ Th1. Rola limfocytów T w mikrośrodowisku nowotworu jest więc niejednorodna, zależna od obecności określonych subpopulacji limfocytów, etapu rozwoju oraz rodzaju nowotworu.

Opisywane w literaturze różnice dotyczące liczebności oraz roli limfocytów T w różnych nowotworach u ludzi oraz zwierząt skłoniły mnie do zbadania udziału limfocytów T w raku jamy ustnej. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach zaobserwowałam zwiększoną liczbę limfocytów CD8⁺ w mikrośrodowisku raka jamy ustnej, w grupie raków bez przerzutów (z lepszym rokowaniem). Uzyskane przeze mnie wyniki wydają się potwierdzać dotychczasowe przypuszczenia dotyczące udziału limfocytów CD8⁺ w kontroli wzrostu nowotworu oraz ich pozytywnego wpływu na rokowanie pacjentów z rakiem jamy

ustnej. Wykazałam także znamienne zwiększoną liczbę komórek CD4⁺ oraz FoxP3⁺ w mikrośrodowisku raka jamy ustnej oraz ich wzajemną korelację. Na kluczową rolę limfocytów Treg w procesie nowotworzenia wskazuje istotnie statystycznie zwiększona ich liczba w grupie raków z gorszym rokowaniem tj. z przerzutami, w porównaniu z grupą raków bez przerzutów. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań potwierdziły immunosupresyjną rolę limfocytów Treg w mikrośrodowisku raka jamy ustnej **(B.1)**.

Ligand receptora programowanej śmierci - PD-L1 (programmed death ligand)

Jednym z podstawowych elementów regulacji odpowiedzi immunologicznej, są negatywne receptory kostymulujące limfocytów, których właściwości mogą być wykorzystywane przez komórki nowotworowe do ucieczki spod nadzoru układu immunologicznego. Do grupy takich cząsteczek należą m.in. receptor programowanej śmierci PD-1 oraz jego ligandy - PD-L1 i PD-L2. Stwierdzono, że wysoka ekspresja ligandu PD-L1 na komórkach nowotworowych z jednoczesnym pobudzenie ekspresji receptora PD-1 na limfocytach, może hamować odpowiedź przeciwnowotworową. O kluczowym znaczeniu mikrośrodowiska komórek nowotworowych w regulacji szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 świadczy fakt, że ekspresja PD-L1 na świeżo izolowanych komórkach nowotworowych guza jest większa niż ekspresja na analogicznych komórkach z hodowli. Zwiększoną ekspresję PD-L1 stwierdzono w wielu ludzkich typach nowotworów m.in. w raku okrężnicy, żołądka, płuc, piersi, pęcherza moczowego, prostaty, nerki, w nowotworach głowy i szyi oraz w czerniaku.

Ponieważ, kontrola odpowiedzi immunologicznej jest niezwykle ważnym aspektem regulacji w obrębie mikrośrodowiska nowotworowego, celem moich badań stało się zbadanie immunoekspresji PD-L1. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach zaobserwowałam zwiększoną immunoekspresję PD-L1 na komórkach raka jamy ustnej. Ponadto, stwierdziłam znamienne wyższą immunoekspresję PD-L1 w grupie raków z przerzutami w porównaniu z grupą raków bez przerzutów, co może wskazywać na istotny związek ekspresji PD-L1 ze zdolnością badanych przypadków raka jamy ustnej do przerzutowania. Zaobserwowałam także podobną lokalizację oraz istotny statystycznie związek pomiędzy immunoekspresją PD-L1, a liczbą limfocytów CD4⁺ oraz FoxP3⁺, co może dowodzić, że ekspresja PD-L1 na komórkach raka jest indukowana przez komórki układu immunologicznego **(B.1)**.

Komórki NK w mikrośrodowisku nowotworowym

Komórki NK to komórki odporności wrodzonej, posiadające zdolność ograniczania rozwoju oraz rozsiewu komórek nowotworowych. Komórki NK cechują się wysoką, bezpośrednią aktywnością cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych. Poza tym wykazują działanie przeciwnowotworowe poprzez produkcję i wydzielanie szeregu cytokin (IL-2, IL-21, IL-18 i IL-12).

Z literatury wynika, że liczba komórek NK jest pozytywnie skorelowana z prognozą oraz z czasem przeżycia pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynika, że mimo iż populacja komórek NK jest jedną z najmniej licznych populacji limfocytów w mikrośrodowisku raka jamy ustnej to ich obecność jest związana z lepszym rokowaniem. Ponadto, jako jedna z pierwszych opisałam korelację pomiędzy liczbą komórek NK a liczbą komórek dendrytycznych w raku jamy ustnej. Opisany przeze mnie związek wynika prawdopodobnie z wzajemnych zależności pomiędzy badanymi komórkami. Z literatury wynika, że komórki NK posiadają zdolność do promowania dojrzewania komórek dendrytycznych. Wiadomo także, że komórek dendrytyczne uczestniczą w aktywacji komórek NK (B.2).

Komórki dendrytyczne w mikrośrodowisku nowotworowym

Komórki dendrytyczne stanowią istotny element odpowiedzi przeciwnowotworowej. Komórki dendrytyczne posiadają zdolność modulowania odpowiedzi limfocytów T i NK. Ponadto, pochłaniając i przetwarzając antygeny nowotworowe działają jako komórki prezentujące antygen – APC (*Antigen presenting cells*). Jak dotąd opisano kilka subpopulacji komórek dendrytycznych wykazujących zróżnicowane działanie. Komórki dendrytyczne o właściwościach przeciwnowotworowych to komórki typu mieloidalnego (CD11c+), zaś komórki dendrytyczne plazmocytoidalne (CD123+) stymulują powstawanie limfocytów T CD4+ Th2 i Treg o działaniu immunosupresyjnym. Z piśmiennictwa wynika, że komórki dendrytyczne pod wpływem nowotworu mogą różnicować się w subpopulację „tolerogenną” (tzw. itDC), sprzyjającą przemianie natywnych limfocytów T w immunosupresyjne limfocyty Treg.

Różnorodność subpopulacji komórek dendrytycznych (a co za tym idzie także ich funkcji), oraz nieliczne dane dotyczące ich liczebności oraz związku z rokowaniem w raku jamy ustnej skłoniły mnie do podjęcia badań ich liczby oraz ewentualnych związków z

pozostałymi komórkami mikrośrodowiska raka jamy ustnej. Wyniki moich badań wykazały zwiększoną liczbę komórek dendrytycznych w grupie raków bez przerzutów (o lepszym rokowaniu), potwierdzając ich przeciwnowotworowe działanie (B.2).

Komórki tuczne w mikrośrodowisku nowotworowym

Komórki tuczne uważane są za jedne z pierwszych komórek obecnych w mikrośrodowisku nowotworu. Z literatury wynika, że czynniki syntetyzowane przez komórki tuczne mikrośrodowiska nowotworowego, tj., VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), IL-6, TNF, histamina, MMP-8, MMP-9, COX-2 (*cyclooxygenase*), mogą bezpośrednio wpływać na aktywność komórek układu immunologicznego (m.in. na iTreg, Tc1, Th17), a tym samym modulować procesy immunologiczne zachodzące w mikrośrodowisku. Z literatury wynika, że komórki tuczne mogą także pośrednio wpływać na rozwój nowotworu poprzez udział w procesach angiogenezy, apoptozy, cyklu komórkowego, wydzielania cytokin oraz poprzez ekspresję cząsteczek adhezyjnych.

W większości badań eksperymentalnych, komórki tuczne uchodzą za negatywny czynnik prognostyczny związany ze zwiększonym ryzykiem powstawania przerzutów i krótszym czasem przeżycia. Tylko nieliczne doniesienia wiążą obecność zwiększonej liczby komórek tucznych z poprawą rokowania. W podjętych przez mnie badaniach zaobserwowałam zwiększoną liczbę komórek tucznych w grupie raków jamy ustnej bez przerzutów wskazując na ich przeciwnowotworowe działanie. Ponadto, zaobserwowałam silną korelację pomiędzy liczbą komórek tucznych a liczbą komórek dendrytycznych. Interakcja pomiędzy powyższymi komórkami nie była dotąd szczegółowo badana zwłaszcza w kontekście mikrośrodowiska nowotworowego. Nie mniej z literatury wynika, że komórki tuczne mogą wpływać na dojrzewanie, migrację oraz na właściwości komórek dendrytycznych przez wydzielanie histaminy, prostaglandyn E2, D2 oraz TNF- α . Wyniki moich badań mogą sugerować, że interakcja pomiędzy komórkami tucznymi i komórkami dendrytycznymi może potencjalnie ukierunkowywać charakter (przeciwnowotworowy lub pronowotworowy) odpowiedzi immunologicznej (B.2).

Makrofagi w mikrośrodowisku nowotworowym

Makrofagi obecne w mikrośrodowisku nowotworu określane są jako TAMs (*Tumor-associated macrophages*). Rekrutacja makrofagów odbywa się pod wpływem działania

czynników chemotaktycznych (m.in. chemokin CCL2, CXCL12, czynnika M-CSF (*Macrophage colony stimulating factor*), wydzielanych przez komórki nowotworowe oraz przez limfocyty Th1 i komórki NK mikrośrodowiska nowotworowego. W początkowych etapach rozwoju nowotworu są to głównie makrofagi typu M1, wydzielające szereg działających przeciwnowotworowo substancji m. in. IFN- γ , IL-12, TNF- α . Wraz z rozwojem nowotworu zwiększa się produkcja czynników pronowotworowych. W utkaniu nowotworu, zwłaszcza we fragmentach o niedostatecznym zaopatrzeniu w tlen, pojawiają się makrofagi typu 2 (M2), sprzyjające nowotworzeniu poprzez:

- indukcję angiogenezy (poprzez wydzielanie VEGF, proangiogennych interleukin IL-8 i IL-23 oraz czynnika PDGF (*Platelet derived growth factor*),
- immunosupresję (poprzez wydzielanie cytokin IL-10 i TGF- β (*transforming growth factor*))
- powstawanie przerzutów (poprzez wydzielanie metaloproteinaz MMP-2, MMP-7, MMP-9, które powodują rozkład substancji pozakomórkowej).

Dane dotyczące liczebności TAM w różnych nowotworach u ludzi wiążą ich obecność zarówno z dobrym jak i złym rokowaniem. Zwykle jednak, znamienne zwiększony odsetek TAMs w guzie wiązany jest z bardziej agresywnym fenotypem nowotworu oraz gorszym rokowaniem. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach, zaobserwowałam znamienne zwiększoną liczbę makrofagów we wszystkich badanych przypadkach raka jamy ustnej. Ponadto, liczebność makrofagów w grupie raków z przerzutami, była znamienne wyższa niż w grupie raków bez przerzutów, wskazując tym samym na udział makrofagów w progresji raka jamy ustnej (**B.2**).

Celem moich kolejnych badań było określenie liczebności i opisanie subpopulacji makrofagów (M1 i M2) w wybranych przypadkach leukoplaki oraz raka jamy ustnej (z przerzutami oraz bez przerzutów). Ponieważ mikrośrodowisko wpływa na właściwości makrofagów, postanowiłam zbadać obecność komórek Th1 i Th2, uczestniczących w indukcji fenotypu makrofagów (receptory chemokinowe CCR5 - marker komórek Th1, i CCR4 - marker komórek Th2). Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały, że CCR4+ komórki mogą generować Th2-dominujące mikrośrodowisko sprzyjające polaryzacji makrofagów w kierunku fenotypu M2. Liczba, wzajemne korelacje i podobna lokalizacja limfocytów i makrofagów w badanych przypadkach leukoplaki może wskazywać, że komórki układu

immunologicznego wpływają już na wczesne etapy kancerogenezy jamy ustnej. Ponadto, wyniki moich badań wskazują na istotną potrzebę kontynuowania badań dotyczących pro- lub antynowotworowych właściwości makrofagów subpopulacji M1 **(B.3)**.

Angiogeneza

Liczba naczyń krwionośnych w utkaniu nowotworu ma istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne, gdyż pozwala oszacować ryzyko powstawania przerzutów. Immunosupresyjne mikrośrodowisko nowotworu utworzone między innymi dzięki komórkom układu immunologicznego, selekcjonuje komórki nowotworowe sprzyjające dalszej progresji nowotworu m.in. komórki o dużym potencjale proliferacyjnym i angiogennym. Wiadomo, że w indukcji angiogenezy uczestniczą makrofagi, które posiadają zdolność wydzielania związków sprzyjających powstawaniu nowych naczyń tj., VEGF, IL-8, IL-23, PDGF. Od niedawna dyskutowane jest proangiogenne działanie komórek tucznych zdolnych do produkcji VEGF, bFGF (*fibroblast growth factor*), TNF- α , TNF- β , IL-8 oraz metaloproteaz. Niewiele jednak wiadomo o udziale pozostałych komórek układu immunologicznego mikrośrodowiska w tym procesie. Celem moich badań stało się więc zbadanie związku pomiędzy ilością komórek NK, komórek dendrytycznych, komórek tucznych i makrofagów a gęstością naczyń w raku jamy ustnej. Wyniki moich badań sugerują, że obecne w mikrośrodowisku komórki dendrytyczne, komórki tuczne oraz makrofagi (ale nie komórki NK), mogą istotnie wpływać na proces angiogenezy w raku jamy ustnej. Zaobserwowana przeze mnie dodatnia korelacja pomiędzy liczbą komórek tucznych a gęstością naczyń w grupie raków bez przerzutów oraz negatywna korelacja pomiędzy powyższymi parametrami w grupie raków z przerzutami wskazuje na konieczność dalszych badań udziału komórek układu immunologicznego w procesie angiogenezy **(B.2)**.

Przemiana nabłonkowo-mezenchymalna

Powstające podczas angiogenezy nowotworowej nieprawidłowe naczynia krwionośne (m.in. o chaotycznym przebiegu, ślepo zakończone), oraz związany z nimi spowolniony lub zmienny przepływ krwi powodują powstanie niedotlenienia, które także ma znamieny wpływ na selekcję komórek nowotworowych. W niedotlenionych komórkach zachodzą liczne procesy sprzyjające progresji nowotworu m.in. przemiana nabłonkowo-

mezenchymalna (EMT – *epithelial-mesenchymal transition*). W warunkach ograniczonego zaopatrzenia w tlen, komórki nowotworowe nabywają nowych właściwości fenotypowych - dochodzi do zerwania połączeń między kadherynami, apolarności i utraty kontaktu z podścieliskiem. Dzięki przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej komórki nowotworowe uzyskują zdolność samodzielnego przemieszczania się. Z literatury wynika, że proces EMT może być indukowany za pomocą czynników wzrostu oraz szeregu związków powstałych w wyniku interakcji „komórka nowotworowa - komórka mikrośrodowiska”, poprzez receptory Notch, TGFbR oraz WNT. W procesie EMT istotną rolę odgrywają czynniki transkrypcyjne (SNAIL, TWIST, SLUG, ZEB), które hamują ekspresję kadheryn, białek desmosomów oraz białek tworzących tzw. połączenia zamykające między komórkami. Przemiana nabłonkowo-mezenchymalna w komórkach nowotworowych doprowadza do wzrostu ekspresji białek charakterystycznych dla fibroblastów tj. wimentyny, fibronektyny i N-kadheryny oraz zahamowania ekspresji markerów nabłonkowych tj. E-kadheryna i cytokeratyny.

Z danych literaturowych wynika, że niektóre wirusy m.in. HPV i EBV mogą istotnie wpływać na proces nowotworzenia. Szacuje się, że od 15 do 35% raków głowy i szyi jest związana z obecnością wirusów HPV wysokiego ryzyka (HPV-HR). Chociaż, wirus EBV jest wiązany głównie z nowotworami układu chłonnego, istnieją liczne doniesienia na temat jego związku z rakami głowy i szyi m.in. z rakiem nosogardzieli. Badania ostatnich lat dowiodły, że antygeny wirusowe mogą znacząco modulować działanie tych samych ścieżek sygnałowych co EMT. Choć przemiana ta jest stosunkowo dobrze udokumentowana, tylko nieliczne prace zawierają informację o obecności wirusów w badanej tkance. Stąd też, celem moich badań stała się ocena wybranych markerów EMT (tj. E-kadheryny, Slug oraz fibronektyny), w wyselekcjonowanych HPV- i EBV-negatywnych przypadkach brodawczaka odwróconego oraz raka nosa i zatok. Obniżona immunoekspresja E-kadheryny, podwyższona immunoekspresja Slug oraz fibronektyny oraz ich wzajemne korelacje wskazały na obecność przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej w wybranych przypadkach raka. Nie zaobserwowałam podobnych zależności w wybranych przypadkach brodawczaka odwróconego, potwierdzając tym samym łagodną histologiczną naturę badanych brodawczaków **(B.4)**.

Metaloproteazy

Proces przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej jest nierozdzielnie związany z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Degradacja i reorganizacja ECM jest jednym z kluczowych warunków inwazji komórek nowotworowych. Metaloproteinazy poprzez udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, zaangażowane są w proces inwazji komórek nowotworowych. Liczne badania wykazały negatywny wpływ wzrostu ekspresji metaloproteinaz na rokowanie, chociaż opisano również przypadki, gdzie zwiększona ekspresja wybranych metaloproteinaz (MMP-9, MMP-12) w komórkach nowotworowych związana była z dłuższym czasem przeżycia i mniejszą zdolnością do przerzutowania (rak jelita grubego).

Jedną z najsłabiej poznanych rodzin metaloproteinaz są białka ADAM (**a disintegrin-like and metalloproteinase**) - transbłonowe białka powierzchni komórkowej, które wykazują działanie zarówno adhezyjne, jak i proteolityczne. Ze względu na swe właściwości ADAMs stały się obiektem wzmożonych poszukiwań, zwłaszcza w kontekście ich związku ze zwiększoną inwazyjnością oraz zdolnością do przerzutowania. Za cel moich badań postawiłam sobie zbadanie immunоекspresji ADAM33 - związanej do tej pory głównie z astmą oraz chorobami autoimmunologicznymi skóry, w brodawczaku odwróconym oraz w raku krtani. Wykazałam zwiększoną immunоекspresję ADAM33 w brodawczakach odwróconych oraz w raku krtani, wskazując na udział ADAM33 w procesie nowotworzenia zarówno zmian łagodnych jak i złośliwych (**B.5**).

Celem moich dalszych badań była ocena immunоекspresji ADAM10 oraz jej związku z gęstością naczyń w leukoplaki i raku jamy ustnej z przerzutami oraz bez przerzutów. Wykazałam zwiększoną immunоекspresję ADAM10 w obu grupach raka w porównaniu z leukoplakią i grupą kontrolną. Ponadto, immunоекspresja ADAM10 w grupie raków z przerzutami, była znamienne wyższa niż w grupie raków bez przerzutów, wskazując na potencjalny udział ADAM10 w procesie przerzutowania raka jamy ustnej. Zaobserwowana przeze mnie dodatnia korelacja pomiędzy immunоекspresją ADAM10 a gęstością naczyń w obu grupach raka wskazuje na konieczność dalszych badań dotyczących udziału ADAM10 w procesie angiogenezy (**B.6**).

Zrozumienie szeregu zależności pomiędzy elementami mikrośrodowiska, zwłaszcza pomiędzy subpopulacjami komórek układu immunologicznego oraz wskazanie dominujących mechanizmów kontroli odpowiedzi immunologicznej ma potencjalne znaczenie w ocenie przebiegu i rokowania choroby nowotworowej. Badania dotyczące wzajemnych relacji pomiędzy elementami mikrośrodowiska nowotworu, mogą pozwolić na wskazanie czynników odpowiedzialnych za wzrost i inwazyjność nowotworu, a tym samym przyczynić się do postępów w leczeniu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

5.1. Podsumowanie dorobku naukowego

Dane bibliometryczne (stan na dzień 04.06.2018 r.)

Łączny współczynnik IF moich prac wynosi 76,396 (w tym 16,33 przypada na prace w których jestem pierwszym autorem). Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe wynosi 1116, w tym 262 punkty przypada na prace w których jestem pierwszym autorem.

Liczba cytowań moich prac wynosi 225 według źródła ISI Web of Science, 321 według źródła Scopus.

Indeks Hircha wynosi 9 (źródło ISI Web of Science) i 10 (źródło Scopus).

Szczegółowa lista publikacji i analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Główną UM w Łodzi przedstawiona jest w osobnym dokumencie.

5.2. Przebieg działalności naukowej

Działalność naukową rozpoczęłam już w trakcie III roku studiów na Wydziale Farmaceutycznym, Oddziale Medycyny Laboratoryjnej UM w Łodzi, pracując w ramach Koła Naukowego przy Katedrze Farmakologii i Farmakodynamiki UM w Łodzi oraz w pracach badawczych Zakładu Amin Biogennych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, pod kierunkiem prof. dr hab. farm. Jolanty B. Zawilskiej. Aktywnie uczestniczyłam w badaniach dotyczących peptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylnową (PACAP) (oznaczanie ilości utworzonego [H^3]cAMP w tkankach preinkubowanych z trytowaną adeniną), a także wpływu pobudzenia receptorów dopaminowych w siatkówce na wydzielanie noradrenaliny oraz syntezę melatoniny w szyszynce kurcząt (oznaczanie aktywności N-

acetylotransferazy serotoninowej, oznaczanie noradrenaliny metodą HPLC). Praca w Zakładzie Amin Biogennych zaowocowała powstaniem pracy magisterskiej pt.: „Noradrenalina w szyszynce kurczęcia. Wpływ wieku na rytm dobowych zmian poziomu związku”, która zdobyła pierwszą nagrodę na Przeglądzie Prac Dyplomowych UM w Łodzi, w 2002 roku. Ponadto, efektem współpracy były doniesienia zjazdowe oraz publikacja wyników pracy w wysoko punktowanym (IF=5,025) czasopiśmie naukowym (1).

Po ukończeniu w 2002 roku studiów (jako najlepsza absolwentka Oddziału Medycyny Laboratoryjnej), rozpoczęłam studia doktoranckie w Zakładzie Nefropatologii, Katedry Patomorfologii UM w Łodzi. W 2004 roku odbyłam staż naukowy w laboratorium histopatologicznym Allgemeines Krankenhaus Universitätskliniken w Wiedniu, uczestniczyłam w licznych szkoleniach, konferencjach i zjazdach, rozwijając swoje umiejętności i zainteresowania zawodowe oraz doskonaląc warsztat badawczy poprzez opanowanie nowych technik badawczych (IHC, IF, ISH). W 2006 roku, praca doktorska pt. „*Chemokiny-CC i receptory chemokinowe CC-R w wybranych rozplemowych glomerulopatiach*” przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Małgorzaty Wągrowskiej-Danilewicz, została wyróżniona a następnie uhonorowana naukową nagrodą JM Rektora UM w Łodzi. Istotą rozprawy była ocena immunoekspresji chemokin i receptorów chemokinowych w wybranych kłębuszkowych zapaleniach nerek. Wyniki badań zostały opublikowane w postaci dwóch prac w których jestem współautorem (2, 3), trzech w których jestem pierwszym autorem (4-6), oraz były prezentowane na zjeździe PTP.

Po uzyskaniu środków finansowych w ramach grantów MNiSW rozpoczęłam badania dotyczące molekularnego podłoża procesu nowotworzenia i progresji nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem roli infekcji wirusowych. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań potwierdziły znaczącą rolę infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w patogenezie brodawczaka odwróconego (IP) oraz raka krtani (7). Dzięki użyciu metody hybrydyzacji in situ (ISH) wykazałam, że istnienie morfologicznych wykładników infekcji HPV (np. obecność koilocytów), nie zawsze wiąże się z obecnością DNA wirusa w komórce (8). Ze względu na rozbieżne dane dotyczące wpływu wirusa HPV na cykl komórkowy, celem moich dalszych badań był związek pomiędzy obecnością HPV DNA a wybranymi białkami cyklu komórkowego - p16^{INK4A}, p21^{waf1/cip1}, p53 oraz cykliną D1. Zaobserwowałam

znamienny wzrost immunoekspresji białek p16^{INK4A} i cykliny D1 oraz zmniejszenie immunoekspresji białek p21^{waf1/cip1} i p53 w guzach HPV dodatnich brodawczaków odwróconych i raków krtani, wykazując tym samym deregulacyjną rolę wirusa HPV na przebieg cyklu komórkowego (9).

W odrębnych badaniach wykazałam ponadto, że zarówno w brodawczaku odwróconym jak i w raku nosa i zatok istnieje statystycznie znamienne korelacje pomiędzy jądrową immunoekspresją surwiwiny a wskaźnikiem proliferacji (Ki67) oraz immunoekspresją onkoproteiny Bcl-2, wskazując na ich udział w procesie nowotworzenia (10). Wykazałam również, istotną rolę angiogenezy w procesie wzrostu brodawczaka odwróconego (11). Jako członek zespołu badawczego, uczestniczyłam również w badaniach genetycznych brodawczaków odwróconych, których wyniki sugerują, że wariant genu dla MT2A (metallothioneina 2A) - rs 28366003 może być zaangażowany w patomechanizm powstawania brodawczaków odwróconych (12).

W cyklu badań dotyczących raka krtani, jako członek zespołu badawczego wykazałam, że:

- ekspresja białek ścieżki sygnałowej FGFR1/3-PI3K/AKT może służyć do identyfikacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem (13),
- ekspresja FoxP3 i RORgamma t na jednojądrowych komórkach krwi obwodowej jest ważnym wskaźnikiem zaawansowania klinicznego i morfologicznego raka krtani (14),
- istnieje związek pomiędzy immunoekspresją IL-1beta oraz receptora dla EP2 a progresją raka krtani (15),
- oznaczenie poziomu białek HIF-1a (*hypoxia-inducible factor*) i COX-2 może stanowić ważne narzędzie wspomagające określanie stopnia zaawansowania raka krtani (16),
- istnieje związek pomiędzy aktywnością NF-kappaB a parametrami kliniczno-morfologicznymi, głębokością nacieku oraz wydzielaniem IL-10 przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej (17),

- SOCS1 (Suppressor of cytokine signaling 1) oraz ścieżka sygnałowa TLR4 - NFkappaB mogą być potencjalnymi biomarkerami agresywnego fenotypu rak (18),
- istnieje znamienne korelacja pomiędzy błonową immunoekspresją EGFR a poziomem TNF alfa, IL-8 i IFN gamma, co wskazuje na kluczową rolę EGRF w procesie rozwoju raka (19),
- istnieje związek pomiędzy immunoekspresją EGFR, jak również wydzielaniem IL-6 i TNF alfa przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej a agresywnym fenotypem raka (20, 21),
- rozszerzenie tradycyjnego badania histopatologicznego o ocenę frontu guza może pomóc w wykrywaniu mikroprzerzutów (22, 23),
- istnieje silna zależność pomiędzy zwiększoną immunoekspresją MT1-MMP we froncie guza a zaawansowaniem procesu nowotworowego oraz odsetkiem 3-letnich przeżyć (22-25).

Od kilku lat współpracuję z Kliniką Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi. Współpraca ta zaowocowała powstaniem kilku wysoko punktowanych prac dotyczących immunoekspresji neuropeptydów (26), ADAM17 (27), IL-17 (28) oraz mediatorów komórek tłuszczowych (29) w wybranych chorobach skóry.

Efektom samodzielnych badań oraz współpracy z Katedrą Gastroenterologii oraz Katedrą Endokrynologii UM w Łodzi są prace dotyczące różnych aspektów chorób zapalnych (30-34), oraz nowotworzenia (35-38) w obrębie przewodu pokarmowego.

Jestem współautorem cyklu prac eksperymentalnych dotyczących immunoekspresji wybranych metaloproteinaz oraz apoptozy w króliczych przeszczepach kończyn (39-42).

Ponadto, jestem pierwszym autorem i współautorem szeregu prac o zróżnicowanym profilu tematycznym (m.in. biochemicznym, immunologicznym, patomorfologicznym) na materiale ludzkim i zwierzęcym oraz hodowlach komórkowych. Szczegółowy wykaz publikacji przedstawiam w odrębnym dokumencie.

1. Zawilska JB, Berezińska M, **Stasikowska O**, Lorenc A, Skene DJ. Posthatching developmental changes in noradrenaline content in the chicken pineal gland. J. Pineal Res.2005 : Vol. 38, nr 2, s. 123-129.

2. Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, **Stasikowska O**. CC chemokines and chemokine receptors in IgA nephropathy (IgAN) and in non-IgA mesangial proliferative glomerulonephritis (MesProGN). The immunohistochemical comparative study. *Pol. J. Pathol.* 2005 : Vol. 56, nr 3, s. 121-126.
3. Wągrowska-Danilewicz M, **Stasikowska O**, Danilewicz M. Correlative insights into immunoexpression of monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor beta-1 and CD68+ cells in lupus nephritis. *Pol. J. Pathol.* 2005: Vol. 56, nr 3, s. 115-120.
4. **Stasikowska O**, Danilewicz M, Wągrowska-Danilewicz M. The significant role of RANTES and CCR5 in progressive tubulointerstitial lesionis in lupus nephropathy. *Pol. J. Pathol.* 2007 : Vol. 58, nr 1, s. 35-40.
5. **Stasikowska O**, Wągrowska-Danilewicz M. Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection. *Czasopismo: Med. Sci. Monit.* 2007 : Vol. 13, nr 2, s. 31-36
6. **Stasikowska O**, Danilewicz M, Wągrowska-Danilewicz M. Monocyte chemoattractant protein-1, but not RANTES plays a crucial role in the interstitial renal injury in IgA nephropathy. *Period. Biol.* 2008 : Vol. 110, nr 1, s. 85-90.
7. **Stasikowska O**, Danilewicz M, Wągrowska-Danilewicz M. Human papillomavirus in sinonasal inverted papillomas and squamous cell carcinoma of the larynx. In situ hybridization with human papillomaviruses DNA probes. *Period. Biol.* 2010 : Vol. 112, nr 1, s. 111-115.
8. **Stasikowska-Kanicka O**, Danilewicz M, Wągrowska-Danilewicz M. In situ hybridization for human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the larynx and inverted papillomas. *Pol. J. Pathol.* 2010 : Vol. 61, nr 1, s. 32-36.
9. **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Effect of human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16INK4A, p21waf1/cip1, p53 and cyclin D1 in sinonasal inverted papilloma and laryngeal carcinoma. An in situ hybridization study. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):34-40.
10. **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Immunohistochemical study on survivin in sinonasal tumors and its relationship with the immunoexpression of Ki67 and Bcl-2. *Folia Histochem Cytobiol.* 2013;51(3):225-31. doi: 10.5603/FHC.2013.0032
11. Pajor AM, Danilewicz M, **Stasikowska-Kanicka O**, Józefowicz-Korczyńska M. The immunoexpression of CD34, Bcl-2, and Ki-67 antigens in sinonasal inverted papillomas. *Am J Rhinol Allergy.* 2014 Jan-Feb;28(1):e31-4. doi: 10.2500/ajra.2014.28.3980.
12. Starska K, Bryś M, Forma E, Olszewski J, Pietkiewicz P, Lewy-Trenda I, **Stasikowska-Kanicka O**, Danilewicz M, Krześlak A. Metallothionein 2A core promoter region genetic polymorphism and its impact on the risk, tumor behavior, and recurrences of sinonasal inverted papilloma (Schneiderian papilloma). *Tumour Biol.* 2015 Nov; 36(11):8559-71. doi: 10.1007/s13277-015-3616-7. Epub 2015 Jun.
13. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, **Stasikowska-Kanicka O**, Skóra M, Bryś M. Fibroblast growth factor receptor 1 and 3 expression is associated with regulatory PI3K/AKT kinase activity, as well as invasion and prognosis, in human laryngeal cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2018 Jan 3. doi: 10.1007/s13402-017-0367-z.
14. Papierz P, Bryś M, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Woś J, Papierz W, Starska K. Expression of Foxp3 and RORgamma t in peripheral blood mononuclear cells in patients with laryngeal carcinoma as indicators of tumor stage--preliminary study. *Otolaryngol Pol.* 2011 Sep;65(5 Suppl):109-16.

15. Mochocki M, Morawski P, Kopta R, Brzezińska-Błaszczyk E, **Stasikowska O**, Lewy-Trenda I, Starska K. Expression of prostaglandin E2 prostanoid receptor EP2 and interleukin 1 beta in laryngeal carcinoma - preliminary study. *Contemp. Oncol. (Pozn)* 2015;Vol. 19, 2:139-119.
16. Woś J, Bryś M, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Papież P, Papierz W, Starska K. Analiza ekspresji HIF-1 α i COX-2 w utkaniu guza oraz korelacja ze stopniem inwazyjności zmian nowotworowych u chorych z rakiem krtani - badania wstępne. *Otolaryngol. Pol.* 2011: 65, 5a:102-108
17. Starska K, **Stasikowska O**, Lewy-Trenda I, Głowacka E, Łukomski M. Ekspresja transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF κ B w komórkach raka krtani - korelacja z ekspresją IL-10 oraz cechami kliniczno-morfologicznymi guza. *Otolaryngol. Pol.* 2009: T. 63, nr 7, s. 28-34.
18. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Bryś M, Krajewska W, Łukomski M. The expression of SOCS1 and TLR4-NF κ B pathway molecules in neoplastic cells as potential biomarker for the aggressive tumor phenotype in laryngeal carcinoma. *Fol. Histochem. Cytobiol.* 2009 : Vol. 47, nr 2, s. 401-410.
19. Starska K, Bryś M, Forma E, Głowacka E, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Krajewska W, Łukomski M. Impact of EGFR immunoexpression on STAT3 activation and association with proinflammatory/regulatory cytokine pattern in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2009 : Vol. 21, nr 2, s. 539-548
20. Starska K, Bryś M, Forma E, Głowacka E, Józefowicz-Korczyńska M, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Krajewska MW. Analiza ekspresji JAK1, STAT3, STAT1 i SOCS1 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej u chorych i z rakiem krtani. *Otolaryngol. Pol.* 2011, T. 65, nr 3a, s. 26-32.
21. Starska K, Głowacka E, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Łukomski M. EGFR immunoexpression and peripheral blood cytokine secretion as potential biomarkers of tumor behavior in laryngeal squamous cell carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 2009: T. 15, nr 10, s. 518-527.
22. Łukomski M, Lewy-Trenda I, **Stasikowska O**, Durko M, Starska K. Morfologiczna ocena nacieku nowotworowego oraz ekspresji metaloproteinazy błonowej macierzy zewnątrzkomórkowej typu I jako prognostyczny wskaźnik powstawania mikroprzerzutów w raku krtani. *Otolaryngol. Pol.* 2007: T. 61, nr 4, s. 805-810.
23. Starska K, Łukomski M, **Stasikowska O**, Lewy-Trenda I. Prognostic significance of matrix metalloproteinases type I expression and tumor front parameters in the presence of lymph node micrometastases in carcinoma of the larynx. *Adv. Med. Sci.* 2007 : Vol. 52, s. 169-173.
24. Starska K, **Stasikowska O**, Łukomski M, Lewy-Trenda I. Immunoekspresja metaloproteinazy błonowej typu I w raku płaskonabłonkowym krtani - korelacja z cechami morfologicznymi guza. *Otorinolaryngologia* 2006 : T. 5, nr 4, s. 171-175.
25. Starska K, **Stasikowska O**, Łukomski M, Lewy-Trenda I. Korelacja ekspresji metaloproteinazy błonowej macierzy zewnątrzkomórkowej typu I (MT1-MMP) we froncie nacieku nowotworowego z cechami kliniczno-morfologicznymi w raku płaskonabłonkowym krtani. *Pol. Merk. Lek.* 2007 : T. 23, nr 135, s. 188-191.
26. Cynkier A, Zebrowska A, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Erkiert-Polguj A, **Stasikowska-Kanicka O**, Sysa-Jędrzejowska A, Waszczykowska E. Expression of selected neuropeptides in pathogenesis of bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Pol J Pathol.* 2012 Mar;63(1):31-9.

27. Zebrowska A, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Sokolowska M, **Stasikowska-Kanicka O**, Erkiert-Polguj A, Cynkier A, Pawliczak R, Sysa-Jedrzejowska A, Waszczykowska E. Does Adam17 cause the destruction of anchoring fibers via shedding tumor necrosis factor α in bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis? *J Cutan Med Surg.* 2011, Vol 16, no2, 98-99.
28. Zebrowska A, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, **Stasikowska-Kanicka O**, Cynkier A, Sysa-Jedrzejowska A, Waszczykowska E. IL-17 expression in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:967987. doi: 10.1155/2013/967987. Epub 2013 Jul 21.
29. Zebrowska A, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, **Stasikowska-Kanicka O**, Kulczycka-Siennicka L, Wozniacka A, Waszczykowska E. Mediators of mast cells in bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:936545. doi: 10.1155/2014/936545. Epub 2014 Oct 21.
30. **Stasikowska-Kanicka O**, Danilewicz M, Głowacka A, Wągrowaska-Danilewicz M. Mast cells and eosinophils are involved in activation of ulcerative colitis. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):230-6.
31. **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowaska-Danilewicz M, Białek I, Danilewicz M. The immunoexpression of Shh, Smo and Gli2 in Helicobacter pylori positive and negative gastric biopsies. *Pol J Pathol.* 2012 Mar;63(1):25-30.
32. Durko L, **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Małecka-Panas E. Expression of epithelial growth factor receptor tumor necrosis factor- α and nuclear factor κ B in inflammatory bowel diseases. *Prz. Gastroenterol.* 2013; 4, 8, 262-267
33. Durko L, **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Małecka-Panas EI. An analysis of the correlation of clinical, endoscopic and histological classifications in Crohn's disease. *Prz Gastroenterol.* 2013;8(6):377-82. doi: 10.5114/pg.2013.39921. Epub 2013 Dec 30.
34. Durko L, Włodarski W, **Stasikowska-Kanicka O**, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Hogendorf P, Strzelczyk J, Małecka-Panas E. Expression and Clinical Significance of Cancer Stem Cell Markers CD24, CD44, and CD133 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis. *Dis Markers.* 2017;2017:3276806. doi: 10.1155/2017/3276806. Epub 2017 Jun 4.
35. Słomka M, **Stasikowska O**, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Małecka-Panas E. Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne immunoekspresji białek genów naprawczych hMLH1 i hMSH2 oraz białka CD34 w sporadycznym raku jelita grubego. *Pol. Merk. Lek.* 2010 T. 29, nr 174, s. 351-356.
36. Słomka M, **Stasikowska O**, Drozda R, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Małecka-Panas E. Znaczenie diagnostyczne i progrostyczne immunoekspresji białek genów naprawczych hMLH1 i hMSH2 oraz białka CD34 w gruczolakach jelita grubego. *Gastroenterol. Prakt.* 2011 : T. 3, nr 2, s. 49-53,
37. Motylewska E, **Stasikowska O**, Melań-Mucha G. The inhibitory effect of diarylpropionitrile, a selective agonist of estrogen receptor beta, on the growth of MC38 colon cancer line. *Cancer Lett.* 2008 : Vol. 276, nr 1, s. 68-73.
38. Daniel P, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, **Stasikowska O**, Małecka-Panas E. Transforming growth factor beta 1 and metalloproteinase-9 overexpression in colorectal cancer (CC) and adenoma. *Int. J. Colorectal Dis.* 2007 : Vol. 22, nr 10, s. 1165-1172.
39. Zwierzchowski TJ, **Stasikowska O**, Danilewicz M, Fabiś J. Evaluation of metalloproteinase-1 (MMP1) expression in rabbit medial meniscal knee allograft. *J. Orthop. Trauma Surg. Rel. Res.* 2009: Vol. 2, nr 14, s. 50-57.

40. Zwierzchowski TJ, **Stasikowska-Kanicka O**, Danilewicz M, Fabiś J. Assessment of apoptosis and MMP-1, MMP-3 and TIMP-2 expression in tibial hyaline cartilage after viable medial meniscus transplantation in the rabbit. Arch Med Sci. 2012 Dec 20;8(6):1108-14. doi: 10.5114/aoms.2012.30947. Epub 2012 Oct 8.
41. Zwierzchowski TJ, **Stasikowska-Kanicka O**, Janus J, Konecki W, Danilewicz M, Fabiś J. Evidence for apoptosis, MMP-1, MMP-3 and TIMP-2 expression and their effect on the mechanical and biochemical properties of fresh viable knee medial meniscal allografts and autografts in the rabbit. Arch Med Sci. 2012 Sep 8;8(4):724-32. doi: 10.5114/aoms.2012.30297.
42. Zwierzchowski TJ, **Stasikowska-Kanicka O**, Janus J, Konecki W, Danilewicz M, Fabiś J. Assessment of apoptosis, MMP-1, MMP-3, TIMP-2 expression and mechanical and biochemical properties of fresh rabbit's medial meniscus stored two weeks under tissue culture conditions. Arch Med Sci. 2014 Feb 24;10(1):167-73. doi: 10.5114/aoms.2014.40276. Epub 2014 Feb 23.

5.3 Wyróżnienia i nagrody

5.3.1. Nagrody JM Rektora UM w Łodzi:

2009 rok

- Nagroda naukowa pierwszego stopnia za cykl publikacji pt.: "Znaczenie kliniczne wybranych hormonów i cytokin w powstawaniu i przebiegu chorób nowotworowych przewodu pokarmowego".
- Nagroda naukowa pierwszego stopnia za cykl publikacji dotyczących wpływu hormonów płciowych na wzrost komórek raka jelita grubego. IF = 6,331
- Nagroda naukowa drugiego stopnia za cykl prac dotyczących oceny regulacji cyklu komórkowego, procesu apoptozy, wydzielania cytokin i cząsteczek adhezyjnych w limfocytach T krwi obwodowej oraz komórkach nowotworowych obrzeża guza w mechanizmach aktywacji Toll-like receptors (TLRs), cząsteczek STAT-SOCS i rodziny cząsteczek NF-kappa B w raku płaskonabłonkowym krtani.

2011 rok

- Nagroda pierwszego stopnia za cykl publikacji poświęconych badaniu mechanizmów hamowania angiogenezy nowotworowej IF = 6,732

2012 rok

- Nagroda drugiego stopnia za cykl publikacji pt.: „Udział zjawisk immunologicznych w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym”
IF = 4,736

2013 rok

- Nagroda naukowa pierwszego stopnia za cykl publikacji pt.: „Rola opioidów w regulacji wzrostu komórek nowotworowych: IF = 7,033
- Nagroda naukowa trzeciego stopnia za pracę oryginalną pt.: „IL-17 expression in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid” opublikowaną w *Mediators of Inflammation*. IF = 3,882

2014 rok

- Nagroda naukowa trzeciego stopnia za osiągnięcia naukowe

2016 rok

- Nagroda naukowa trzeciego stopnia za cykl prac nt. transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej w wybranych nowotworach głowy i szyi.

5.3.2. Pozostałe nagrody

- Nagroda dla Najlepszego Nauczyciela Akademickiego (2016)
- Nagroda Rektora za pracę doktorską pt.: „*Chemokiny -CC i receptory chemokinowe CC-R w wybranych rozplemowych glomerulopatiach*” (2006)
- Nagroda Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej dla najlepszej absolwentki OML (2002).
- I. Nagroda w przeglądzie Prac Magisterskich UM w Łodzi, za pracę pt.: „*Noradrenalina w szyszynce kurczęcia. Wpływ wieku na rytm dobowych zmian poziomu związku*” (2002)

5.4. Udział w projektach badawczych

W latach 2003-2005 byłam współwykonawcą pracy własnej pt., "Ocena immunoekspresji chemokin oraz receptorów chemokinowych w wybranych kłębuszkowych zapaleniach nerek" (nr tematu 502-16-144).

W latach 2004-2006 byłam współwykonawcą pracy własnej pt., "Ocena immunoekspresji białek podocytnych w glomerulopatiach przebiegających z zespołem nerczycowym" (nr tematu: 502-16-267).

W latach 2006-2008 byłam współwykonawcą pracy własnej pt., "Ocena ekspresji białek związanych z apoptozą, adhezją i proliferacją jako czynników prognostycznych w rakach surowiczych jajnika" (nr tematu: 502-15-513).

W latach 2007-2009 byłam współwykonawcą pracy własnej pt., "Ocena immunoekspresji metaloproteinaz w biopunktatach nerek przeszczepionych" (nr tematu: 502-16-655).

W latach 2008-2010 byłam kierownikiem pracy własnej pt. „Badanie ekspresji DNA wirusa HPV metodą hybrydyzacji in situ w wybranych nabłonkowych nowotworach krtani i nosogardła” (nr tematu: 502-16-822).

W latach 2011-2015 byłam kierownikiem zadania badawczego dla Młodych Naukowców pt. „Molekularne podłoże procesu nowotworzenia i progresji nowotworów nabłonkowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli infekcji wirusowych” (nr tematu: 502-03/6-038-01/502-64- 022).

W latach 2015-2017 byłam współwykonawcą zadania badawczego dla Młodych Naukowców pt., "Immunohistochemiczne markery prognostyczne w czerniaku skóry" (nr tematu: 502-03/6-038-01/502-64-085).

Współpracuję z wieloma jednostkami naszej Uczelni w projektach naukowo-badawczych jako współwykonawca lub wykonawca, co owocuje publikacjami w recenzowanych czasopismach medycznych oraz doniesieniami zjazdowymi.

Od 2016 roku biorę udział w grantie dydaktycznym „FARM@BIO - zintegrowany system rozwoju kompetencji studentów Wydziału Farmaceutycznego oraz Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w odpowiedzi na potrzeby społeczeństwa, rynku pracy oraz gospodarki opartej na wiedzy”

5.5. Wygłaszanie referatów na konferencjach, szkoleniach tematycznych

W 2007 roku brałam udział w szkoleniu podyplomowym, prowadząc wykłady na kursie specjalizacyjnym dla diagnostów laboratoryjnych. Tematem wykładów była „Diagnostyka

immunologiczna chorób nerek”, a kurs był zorganizowany przez Wydział Nauk Biomedycznych i Szkolenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W 2008 roku brałam udział w VI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Postępy immunopatologii w diagnostyce klinicznej. Standaryzacja i poprawa jakości badań immunodiagnostycznych. Poznań, 27-29 listopada 2008., prowadząc wykład pt.: „*Human papillomavirus in oral inverted papillomas and squamous cell carcinoma. In situ hybridization with HPV DNA probes*”

W 2016 roku brałam udział w XX Jubileuszowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Patologów. Patomorfologia od makroskopii do genu. Warszawa, 2-4 czerwca 2016, wygłaszając wykład pt. „*Immunohistochemical study EMT-related proteins in HPV-, and EBV-negative patients with sinonasal tumours*”.

Jestem autorem lub współautorem 49 doniesień zjazdowych na kongresach krajowych i zagranicznych.

5.6. Udział w komitetach organizacyjnych zjazdów i konferencji naukowych

Od wielu lat uczestniczę w działalności Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Patomorfologicznego i organizowaniu przez Towarzystwo cyklicznych spotkań naukowych. W 2007 roku uczestniczyłam w pracach Komitetu Organizacyjnego XVII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Patomorfologów odbywającego się w Łodzi w dniach 21-23.06.2007.

5.7. Recenzowanie publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych

W swojej pracy zawodowej recenzowałam artykuły w redakcjach czasopism zagranicznych (Oncotarget, Journal of Clinical Immunology; Histology and Histopathology, Journal of Oral Pathology and Medicine), oraz w czasopiśmie krajowym (Folia Histochemica et Cytobiologica).

5.8. Działalność dydaktyczna

Od 2003 roku prowadzę samodzielnie ćwiczenia z podstaw patomorfologii oraz technik diagnostyki patomorfologicznej dla studentów wielu kierunków studiów na wydziale Farmacji, Wydziale Nauk o Zdrowiu oraz Wydziale Lekarsko-Dentystycznym. Początkowo były to zajęcia dla studentów III roku Oddziału Medycyny Laboratoryjnej, II roku Zdrowia

Publicznego, a w następnych latach również ćwiczenia dla studentów II roku Ratownictwa Medycznego (licencjat zaoczny), Medycyny Ratunkowej (II r. - licencjat dzienny) oraz studentów III roku Wydziału Lekarsko-Dentystycznego.

Prowadzę także ćwiczenia dla studentów anglojęzycznych:

- z zakresu metodyki technik patomorfologicznych, z zakresu cytologii oraz zajęcia seminaryjne dla studentów Wydziału Lekarskiego,

- zajęcia z podstaw patomorfologii oraz z patomorfologii jamy ustnej dla studentów Wydziału Lekarsko-Dentystycznego.

W latach 2011 – 2013 prowadziłam zajęcia dla studentów V. roku Oddziału Medycyny Laboratoryjnej z zakresu diagnostyki cytologicznej układu oddechowego w ramach nauczania przedmiotu Cytologia kliniczna (Osoba odpowiedzialna za przedmiot Prof. dr n. med. Piotr Rieske).

W roku akademickim 2009/2010 oraz 2012/2013 prowadziłam ćwiczenia z patomorfologii oraz warsztaty laboratoryjne dla studentów Zawodowych Studiów Podyplomowych w zakresie Analityki Medycznej.

Od roku 2011 samodzielnie prowadzę ćwiczenia z diagnostyki patomorfologicznej w ramach Praktycznej nauki zawodu dla studentów III. roku Oddziału Medycyny Laboratoryjnej.

Od 2012 roku prowadzę zajęcia fakultatywne dla Oddziału Medycyny Laboratoryjnej pt.: „Diagnostyka cytologiczna i histopatologiczna raka szyjki macicy”.

W Zakładzie Nefropatologii jestem osobą odpowiedzialną za koordynację i organizację zajęć dydaktycznych dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu (Zdrowie Publiczne, Ratownictwo Medyczne), oraz studentów Oddziału Medycyny Laboratoryjnej Wydziału Farmacji.

Od 2007 roku jest członkiem Rady Programowej Oddziału Medycyny Laboratoryjnej. Jestem współtwórcą „Treści Programowych” 5-letniego trybu nauczania w Oddziale Medycyny Laboratoryjnej na lata 2008-2009.

Od 2016 roku prowadzę zajęcia z cytologii dla studentów V. roku Oddziału Medycyny Laboratoryjnej w ramach projektu: „FARM@BIO - zintegrowany system rozwoju kompetencji studentów Wydziału Farmaceutycznego oraz Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w odpowiedzi na potrzeby społeczeństwa, rynku pracy oraz gospodarki opartej na wiedzy”

Od 2018 roku prowadzę kursy z zakresu podstaw cytologii oraz cytologii szyjki macicy w ramach szkoleń ciągłych diagnostów laboratoryjnych, organizowane przez Oddział Kształcenia Podyplomowego UM w Łodzi.

W latach 2005-2009 byłam członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej dla Wydziału Pielęgniarstwa i Położnictwa.

W roku 2016 zostałam uhonorowana przyznawaną przez studentów Nagrodą dla Najlepszego Nauczyciela Akademickiego.

5.9. Opieka naukowa prac magisterskich i licencjackich

Byłam promotorem dwóch prac magisterskich (Oddział Medycyny Laboratoryjnej, Oddział Zdrowia Publicznego), dwóch prac licencjackich (Oddział Zdrowia Publicznego, Ratownictwo Medyczne), oraz opiekunem kilku prac magisterskich studentów Oddziału Medycyny Laboratoryjnej Wydziału Farmacji. W roku akademickim 2017/2018 jestem promotorem pracy magisterskiej studentki Oddziału Medycyny Laboratoryjnej.

5.10. Członkostwo w towarzystwach i organizacjach naukowych

Jestem członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych i członkiem Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej.

