Załącznik 3

AUTOREFERAT

dr n. med. Łukasz Szylberg

Bydgoszcz 2018

Spis treści

1. Imię i Nazwisko. 3

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej. 3

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

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.): 4

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego 4

4.2 Omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania. 4

4.2.1 Wprowadzenie oraz istniejący stan wiedzy w zakresie tematu badań 4

4.2.2 Materiał i metody 6

4.2.3 Wyniki 7

4.2.4 Wnioski 8

4.2.5 Podsumowanie 9

4.2.6 Piśmiennictwo 11

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych. 13

5.1 Działalność naukowo-badawcza 13

5.2 Działalność dydaktyczno-wychowawcza 21

5.3 Działalność organizacyjna 23

1. Imię i Nazwisko.
Łukasz Szylberg

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

2016	Dyplom specjalisty w zakresie patomorfologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
2013	Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Tytuł rozprawy doktorskiej: „Zróżnicowanie ekspresji białek szlaków odpowiedzi immunologicznej w tkankach popłodów ciąż bliźniaczych - badania morfologiczne" Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek
2009	Dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

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

2016 - obecnie	Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, adiunkt
2016 - obecnie	Zakład Patologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, starszy asystent
2016 - obecnie	Zakład Patomorfologii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy, starszy asystent
2011 - 2016	Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, asystent

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.):

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

Monografia:

Wpływ czynników zapalnych na szlaki nowotworzenia w jelicie grubym

Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2018 (ISBN 978-83-7597-351-8)

Recenzenci wydawniczy:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Szyfter

Prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek

4.2 Omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

4.2.1 Wprowadzenie oraz istniejący stan wiedzy w zakresie tematu badań

Rak jelita grubego (RJG) jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz drugim u kobiet. Według najnowszych doniesień, do 2030 roku można spodziewać się 60% wzrostu liczby zachorowań na RJG sięgającej ponad 2,2 miliona nowych przypadków i 1,1 miliona zgonów [1,2]. Podobnie jak dla wszystkich złośliwych zmian nowotworowych, stopień zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia, stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny. Ten aspekt diagnostyki i epidemiologii chorób onkologicznych jest głównym przedmiotem mojego zainteresowania. Do tej pory prowadziłem badania głównie uwzględniając aspekty patomorfologiczne w nowotworach różnych narządów. Poszukiwanie nowych białek jako markerów nowotworowych lub czynników prognostycznych, jak również zrozumienie działania szlaków nowotworzenia poza rozwojem wiedzy podstawowej, przede wszystkim może zaowocować opracowaniem skutecznych metod zapobiegania rozwojowi nowotworów złośliwych. Ponadto najbardziej interesującym zagadnieniem są zmiany prekursorowe, które są elementem inicjującym nowotworzenie. Rak jelita grubego jest doskonałym modelem do badania wspomnianych zjawisk ze względu na szeroką dostępność

wycinków tkankowych z badań kolonoskopowych oraz możliwością uzyskania materiałów tkankowych do dalszych badań na wszystkich etapach jego powstawania.

We wcześniej prowadzonych badaniach stwierdzono, że zmiany genetyczne oraz procesy zapalne są kluczowym zjawiskiem w rozwoju nowotworów. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w pracy Szylberga i wsp. „Large bowel genetic background and inflammatory processes in carcinogenesis – systematic review" [3]. Mutacje genetyczne są odpowiedzialne za transformację prawidłowego nabłonka gruczołowego przewodu pokarmowego, poprzez kolejne stopnie dysplazji, aż do raka gruczołowego (szlak „gruczolak-rak"). W tym modelu kluczową zmianą prekursorową jest polip gruczołowy. Wraz z postępem w biologii molekularnej oraz kolejnymi odkryciami, model ten znacznie ewoluował. W ostatnich latach opisano nowy „alternatywny" szlak nowotworzenia od prawidłowej błony śluzowej do raka poprzez polipy ząbkowane (szlak neoplazji ząbkowanej) [4]. Odkrycie to jest znaczące w praktyce klinicznej, ponieważ polipy ząbkowane są drugą najczęściej diagnozowaną w kolonoskopii zmianą polipowatą [5,6]. Szlak „gruczolak-rak" charakteryzuje się specyficznymi mutacjami genów takimi jak *APC, K-RAS, DCC* i *p53*, natomiast podłożem szlaku neoplazji ząbkowanej są mutacje genów takich jak *BRAF, MLH1, TGFβ2* oraz *IGF2* [7]. Morfologicznymi wykładnikami szlaków nowotworzenia są polipy jelita grubego, które stanowią formy przejściowe pomiędzy prawidłową błoną śluzową a rakiem jelita grubego [8,9]. W tym aspekcie znaczenie powstawania polipów hiperplastycznych jest najmniej poznanym ogniwem, co zostało przedstawione w pracy Szylberga i wsp. „Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer – systematic review" [10].

Na podstawie wyników dotychczasowych badań można stwierdzić, że procesy zapalne są prawdopodobnie jednym z najważniejszych czynników - poza zmiana genetycznymi - w rozwoju RJG. Uważa się, że powtarzające się uszkodzenia błony śluzowej jelita grubego spowodowane m. in. przewlekłymi chorobami zapalnymi, mogą powodować przedłużoną (przetrwałą) aktywność układu immunologicznego i uszkodzenie komórek nabłonka błony śluzowej. Procesy te stymulują regenerację oraz zwiększoną proliferację komórek. Efektem opisanego procesu jest uwolnienie produktów ubocznych takich jak reaktywne formy tlenu i azotu, które mogą wywołać uszkodzenia DNA i mutacje [11–13]. Ważny aspekt części opublikowanych badań koncentruje się na określeniu czasu trwania i rodzaju nacieku zapalnego, który może prowadzić do nowotworzenia. Dostępne dane dostarczają dowodów

potwierdzających teorię, że proces zapalny ma wpływ na nowotworzenie na wszystkich etapach, włączając inicjację, promocję i progresję raka. Spośród wszystkich elementów procesu zapalnego, transformacja w proces złośliwy związana jest przede wszystkim z zaburzeniem ilości cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych. Maget i wsp. podzielili te cytokiny na pronowotworowe (ang. protumorigenic) i przeciwnowotworowe (ang. antitumorigenic) [14]. Równowaga pomiędzy tymi dwoma przeciwnymi grupami cytokin może determinować rozwój RJG. Do głównych czynników zapalnych, które mogą mieć znaczenie w nowotworzeniu zalicza się IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-22, IL-23, TGF-β, TNF-α, COX-2 a także nowe czynniki jak IDO-1 czy OX40. Wstępne wyniki badań dotyczące wpływu czynników zapalnych na nowotworzenie w jelicie grubym zostały opublikowane w pracy Szylberga i wsp. „Expression of COX2, IL-1β, TNF-α and IL-4 in epithelium of serrated adenoma, adenoma and hyperplastic polyp" [15]. W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia dotyczące wpływu czynników zapalnych na nowotworzenie w jelicie grubym, natomiast aktualna wiedza pozwalająca na opisanie jak te czynniki wpływają na poszczególne szlaki nowotworzenia jest bardzo ograniczona [16–19]. Patomechanizm powstawania RJG jest wieloczynnikowy (heterogenny), tak też działanie sieci cytokin może w zupełnie odmienny sposób wpływać na szlaki nowotworzenia zależnie od wyjściowego stanu błony śluzowej jelita grubego. Celem mojego badania było poznanie czy poziom cytokin jest powiązany z wybranymi mutacjami oraz jakie ma to znaczenie w szlakach nowotworzenia. Zrozumienie mechanizmów procesów zapalnych w korelacji ze zmianami genetycznymi szlaków nowotworzenia może stać się podstawą opracowywania metod immunoterapii pozwalających zapobiegać rozwojowi zmian nowotworowych w jelicie grubym w zależności od typu zmian oraz rodzaju nacieku zapalnego, a następnie jeżeli dojdzie do rozwoju nowotworu być wykorzystane w uzupełnieniu terapii klasycznej.

4.2.2 Materiał i metody

Analizie poddano archiwalny materiał tkankowy pochodzący z polipów (gruczolaki, polipy hiperplastyczne, polipy siedzące ząbkowane) oraz raka gruczołowego jelita grubego. Badaniem objęto ponad 5000 pacjentów, którzy mieli wykonaną kolonoskopię z różnych wskazań. Do badania wstępnie wybrano grupę 870 pacjentów od których pobrano 780 polipów oraz 90 wycinków z guzów jelita grubego. Na wyselekcjonowanych z tej grupy reprezentatywnych wycinkach tkankowych przeprowadzono analizę genetyczną (oznaczono mutacje genów *BRAF, NRAS, EGFR*) oraz immunohistochemiczną białek (COX2, IL-10, IL-1β, IL-

4, TNFα, OX40 oraz IDO-1). Ilość oznaczonych białek COX2, IL-10, IL-1β, IL-4, TNFα, OX40 oraz IDO-1 oceniano zgodnie z zasadami morfometrycznymi opartymi na zmodyfikowanej we własnym opracowaniu na potrzeby niniejszego badania skali immunoreaktywności wg. Remmele-Stegner (IRS) [20,21]. Odczyny immunohistochemiczne w każdym przypadku oceniano w komórkach nabłonka i nacieku zapalnym zmiany oraz zawsze wybierano trzy obszary o najwyższej ekspresji tzw. „hot spot". Następnie przeprowadzono analizę statystyczną oraz wykorzystano w innowacyjny sposób hierarchiczną analizę skupień z dendrogramem do analizy dużej liczby wyników badań immunohistochemicznych w korelacji z wynikami badań genetycznych i rodzajami badanych zmian.

4.2.3 Wyniki

W przeprowadzonym badaniu genetycznym w grupie z rakami gruczołowymi wykryto 8% przypadków z mutacją *BRAF*. Nie wykryto mutacji *NRAS*, *EGFR S492R* ani *EGFR RUO*. W grupie z gruczolakami wykryto mutację *BRAF* oraz *NRAS w* 4,3% przypadków. W grupie z polipami hiperplastycznymi (HP) wykryto 84,6% przypadków z mutacją *BRAF* oraz 3,8% przypadków z mutacją *NRAS*. W grupie polipów siedzących ząbkowanych (SSA) wykryto 88,9% przypadków z mutacją *BRAF* oraz 7,4% przypadków z mutacją *NRAS*. W żadnej z grup nie wykryto mutacji *EGFR S492R* oraz *EGFR RUO*. W wynikach wykazano specyficzne profile czynników zapalnych w badanych grupach. Wykazano różnice istotne statystycznie w poziomach wszystkich oznaczonych białek względem obecności mutacji *BRAF*. W wynikach wykazano istotnie statystycznie wyższy poziom ekspresji trzech białek prozapalnych takich jak TNFα, COX2 i IL-1β oraz jednej cytokiny przeciwzapalnej jak IL-4 w zmianach z mutacją BRAF (HP i SSA), co jest ściśle powiązane z oddziaływaniem na szlak neoplazji ząbkowanej. Poziom ekspresji białka IDO-1 w nacieku zapalnym prezentował wyższy stopień ekspresji w grupie z mutacją *BRAF*, lecz głównie tylko w zmianach typu SSA. Z kolei w zmianach bez mutacji BRAF obserwowano wysoką ekspresję, lecz tylko w nabłonku gruczolaków. Ekspresja białka OX40 wykazała istotnie wyższą ekspresję w raka gruczołowych. Z kolei IL-10 wykazała istotnie niższą ekspresję w zmianach bez mutacji BRAF (HP, SSA).

4.2.4 Wnioski

Oryginalne wnioski nigdy wcześniej niepublikowane:

1. Proces zapalny ma niewątpliwie znaczącą rolę w rozwoju RJG, a wyniki niniejszego badania dowodzą, że ma znacząco większy wpływ na zmiany z mutacją *BRAF* czyli na szlak neoplazji ząbkowanej.

2. Profil szlaku neoplazji ząbkowanej jest ściśle powiązany z oddziaływaniem trzech białek prozapalnych (cytokin) takich jak TNFα, COX2 i IL-1β oraz jednej cytokiny przeciwzapalnej jak IL-4. Wysokie poziomy TNFα, COX2 i IL-1β w przypadku białek prozapalnych mogą potwierdzać ich funkcję pronowotworową w tym szlaku. Z kolei wysoki poziom przeciwzapalnej IL-4 może potwierdzać funkcję przeciwnowotworową czyli hamującą dalszy rozwój szlaku neoplazji ząbkowanej. Stąd hipotetycznie: stosowanie inhibitorów COX2, TNFα i IL-1β może znacząco ograniczyć progresję szlaku neoplazji ząbkowanej, podobnie jak wykorzystanie aktywatorów IL-4.

3. Zmiany typu SSA są poddawane immunosupresji immunologicznej poprzez komórki produkujące IDO-1 w nacieku zapalnym, natomiast w grupie gruczolaków w wyniku wydzielania tego enzymu poprzez zmienione dysplastycznie komórki.

4. Pakiet białek regulatorowych jak OX40 oraz IDO-1 wykazują znaczący stopień współdziałania oraz udziału w zmianach bez mutacji *BRAF* czyli szlaku gruczolak-rak.

5. Określenie znaczenia obecności IL-10 wymaga dalszych badań w celu stwierdzenia czy jest to cytokina prozapalna czy przeciwzapalna. Ponadto wykazano znacząco wyższy poziom IL-10 w zmianach bez mutacji *BRAF*, co sugeruję rolę pronowotworową, jeżeli założymy występującą funkcję prozapalną. Z kolei w grupie z mutacją BRAF wykazano znacząco obniżoną ekspresję tej cytokiny, co w przypadku założenia funkcji przeciwzapalnej, pozwala potwierdzić również rolę pronowotworową w szlaku neoplazji ząbkowanej.

6. Zaproponowano schemat oddziaływania cytokin na szlaki nowotworzenia w jelicie grubym. Sieć oddziaływania cytokin opracowano głównie w oparciu o obecność lub brak mutacji *BRAF.* Uwzględniając odrębne szlaki nowotworzenia można zaobserwować wyraźny profil ich działania. Znajomość zaproponowanych interakcji w szlakach nowotworzenia daje możliwości

kontrolowania aktywności odpowiednich białek przekaźnikowych oraz regulacji ich funkcji poprzez odpowiednie inhibitory lub aktywatory.

7. Białko IDO-1, bierze udział w obu szlakach nowotworzenia a także w raku gruczołowym. Białko to może stanowić dobry cel dla immunoterapii w zapobieganiu oraz leczeniu nowotworów.

Wnioski pojawiające się w piśmiennictwie:

1. Stwierdzono znaczący udział mutacji *BRAF w* polipach siedzących ząbkowanych oraz polipach hiperplastycznych, co może potwierdzać istotne znaczenie tych zmian w szlaku neoplazji ząbkowanej. Zaobserwowano niewielki udział mutacji genu *NRAS* w szlakach nowotworzenia jelita grubego. Ponadto nie potwierdzono znaczenia mutacji EGFR w nowotworzeniu jelita grubego.

2. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że do 8% raków jelita grubego może wywodzić się ze szlaku neoplazji ząbkowanej.

3. Szlak neoplazji ząbkowanej okazuje się istotnym elementem nowotworzenia w jelicie grubym, co stanowi podstawę do zmiany klinicznej interpretacji znaczenia zmian typu HP i SSA w materiale z badań kolonoskopowych.

4.2.5 Podsumowanie

Interakcje pomiędzy cytokinami w jelicie grubym są istotnym czynnikiem rozwoju procesów zapalnych oraz nowotworzenia. Wiele występujących interakcji pomiędzy obecnością mutacji *BRAF* a cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi może regulować wzrost guza i aktywność limfocytów infiltrujących nowotwór, co może prowadzić do progresji szlaku nowotworzenia. Proces zapalny ma niewątpliwie znaczącą rolę w rozwoju RJG, a wyniki niniejszego badania dowodzą, że ma znacząco większy wpływ na zmiany z mutacją *BRAF* czyli na szlak neoplazji ząbkowanej. Wyniki niniejszej pracy pozwoliły przygotować schemat oddziaływania cytokin na szlaki nowotworzenia w jelicie grubym. Sieć oddziaływania cytokin opracowano głównie w oparciu o obecność lub brak mutacji *BRAF*, a także hierarchiczną analizę skupień. Badane cytokiny w dużej mierze wykazują wyższą ekspresję w obu szlakach

nowotworzenia w porównaniu do grupy kontrolnej. Uwzględniając odrębne szlaki nowotworzenia można zaobserwować wyraźny profil ich działania. W szlaku z mutacją *BRAF* wraz z progresją widać znaczący wzrost udziału TNFα, IL-4, COX2 oraz IL-1β. Natomiast w szlaku gruczolak-rak bardziej znaczącą rolę odgrywa OX40 i IL-10. Interpretacja działania IL-10 może być dwuznaczna, ponieważ w części wyników badań uznano ją za prozapalną, natomiast w innych za przeciwzapalną. Ta informacja ma kluczowe znaczenie w przeprowadzonym badaniu, ponieważ w zmianach z mutacją *BRAF* jej ekspresja była istotnie statystycznie niższa, natomiast w zmianach bez mutacji *BRAF* ekspresja była wyższa. IDO-1 wykazuje silny związek ze szlakiem gruczolak-rak poprzez zwiększoną ekspresję w nabłonku, natomiast w szlaku neoplazji ząbkowanej zaobserwowano wysoką ekspresję w nacieku zapalnym jedynie w SSA. W ostatnim etapie szlaków jakim jest rozwój raka gruczołowego, główną grupą oddziaływujących białek poprzez zwiększenie ich ilości są IL-1β, IDO-1, OX40, natomiast w przypadku TNFα stwierdza się obniżoną ekspresję.

Znajomość interakcji w szlakach nowotworzenia daje możliwości kontrolowania aktywności odpowiednich białek przekaźnikowych oraz regulacji ich funkcji poprzez odpowiednie inhibitory lub aktywatory [22]. Szlak neoplazji ząbkowanej okazuje się istotnym elementem nowotworzenia w jelicie grubym, co zmienia całkowicie podejście do zmian typu HP i SSA w badaniach kolonoskopowych. W licznych wcześniej opublikowanych przez innych autorów pracach wykazano, że regularne stosowanie inhibitorów COX2, takich jak aspiryna, zmniejsza ryzyko rozwoju RJG [23–25]. W niniejszej pracy wykazano, że inhibitory tego typu wpływają głównie na raki wywodzące się z szlaku neoplazji ząbkowanej, natomiast w mniejszym stopniu na szlaki gruczolak-rak. Ponadto stosowanie inhibitorów TNFα i IL-1β może znacząco ograniczyć progresję szlaku neoplazji ząbkowanej, podobnie jak wykorzystanie aktywatorów IL-4. Szczególnie interesujące jest białko IDO-1, które bierze udział w obu szlakach nowotworzenia a także w raku gruczołowym. Jego wyjątkową rolą jest inhibicja aktywacji limfocytów T, co wpływa na unikanie odpowiedzi immunologicznej. W badaniach wykazano, że inhibitory COX-2, znacząco także obniżają poziom IDO-1, prowadząc do zmniejszenia prozapalnej aktywności cytokin. To zjawisko można łączyć z hamowaniem rozwoju szlaku gruczolak-rak poprzez interakcje inhibitorów COX2 z IDO-1 [26]. Połączenie inhibitorów IDO z chemioterapią może przywrócić immunologiczną kontrolę i przynieść odpowiedź terapeutyczną nawet w opornych na leczenie nowotworach. W najnowszych

badaniach wykazano, że OX40 jest doskonałym celem dla immunoterapii nowotworów z wykorzystaniem agonistycznych monoklonalnych przeciwciał anty-OX40. Jednoczesny wpływ na zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej efektorowych komórek T i supresja Treg sprawia, że OX40 jest bardzo atrakcyjnym celem dla indukowania długoterminowej ochrony przed przyszłym wzrostem guza. W przypadku RJG, wykorzystanie swoistej immunoterapii przeciw OX40, może skutecznie blokować szlak gruczolak-rak. Oprócz standardowych sposobów zapobiegania nowotworzeniu w jelicie grubym poprzez badania endoskopowe, coraz większe znaczenia ma immunoterapia, która w odpowiedni sposób może całkowicie zablokować szlaki nowotworzenia. Istotnym elementem w opracowywaniu skutecznych metod inhibicji procesów nowotworzenia jest znajomość profili białek, które poprzez różne interakcje mogą oddziaływać na szlaki nowotworzenia w różnorodny sposób. W pracy zaprezentowano innowacyjną metodę, która w czytelny sposób pokazuje istotny fragment występujących interakcji oraz punkty kontrolne, które mogą być wskazówką do opracowywania skuteczniejszej immunoterapii.

4.2.6 Piśmiennictwo

1. Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 66, 683–691 (2017).
2. Stock, C., Pulte, D., Haug, U. & Brenner, H. Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. *Gastrointest. Endosc.* 75, 621–630 (2012).
3. Szylberg, Ł., Janiczek, M., Popiel, A. & Marszałek, A. Large Bowel Genetic Background and Inflammatory Processes in Carcinogenesis – Systematic Review. *Adv. Clin. Exp. Med.* 24, 555–561 (2015).
4. Ahnen, D. J. The American College of Gastroenterology Emily Couric Lecture—The Adenoma–Carcinoma Sequence Revisited: Has the Era of Genetic Tailoring Finally Arrived? *Am. J. Gastroenterol.* 106, 190–198 (2011).
5. Goldstein, N. S. Serrated Pathway and APC (Conventional)-Type Colorectal Polyps Molecular-Morphologic Correlations, Genetic Pathways, and Implications for Classification. *Am J Clin Pathol* 125, 146–153 (2006).
6. Yang, S., Farraye, F. A., Mack, C., Posnik, O. & O'Brien, M. J. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 1452–9 (2004).
7. Network, T. C. G. A. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487, 330–337 (2012).
8. Zoratto, F. *et al.* Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumor Biol.* 35, 6195–6206 (2014).
9. Colussi, D., Brandi, G., Bazzoli, F. & Ricciardiello, L. Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 16365–16385 (2013).
10. Szylberg, Ł., Janiczek, M., Popiel, A. & Marszałek, A. Serrated polyps and their alternative pathway to

the colorectal cancer: a systematic review. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015, 573814 (2015).

11. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357, 539–545 (2001).

12. Morrison, W. B. Inflammation and Cancer: A Comparative View. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 18–31 (2012).

13. Mariani, F., Sena, P. & Roncucci, L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. *World J. Gastroenterol.* 20, 9716–31 (2014).

14. Mager, L. F., Wasmer, M.-H., Rau, T. T. & Krebs, P. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. *Front. Oncol.* 6, 96 (2016).

15. Szylberg, Ł., Janiczek, M., Popiel, A. & Marszałek, A. Expression of COX-2, IL-1β, TNF-α and IL-4 in epithelium of serrated adenoma, adenoma and hyperplastic polyp. *Arch. Med. Sci.* 1, 172–178 (2016).

16. West, N. R., McCuaig, S., Franchini, F. & Powrie, F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 615–29 (2015).

17. Elinav, E. *et al.* Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat. Rev. Cancer* 13, 759–71 (2013).

18. Walther, A. *et al.* Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer* 9, 489–499 (2009)

19. Calon, A. *et al.* Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat. Genet.* 47, 320–9 (2015).

20. Remmele, W. & Stegner, H. E. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe* 8, 138–40 (1987).

21. Szylberg, Ł., Bodnar, M., Harasymczuk, J. & Marszalek, A. Expression of FoxP3 Protein Plays a Key Role in Thyroid Tumors in Children. *Fetal Pediatr. Pathol.* 33, 84–91 (2014).

22. Brannon-Peppas, L. & Blanchette, J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, 206–212 (2012).

23. Rothwell, P. M. *et al.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 377, 31–41 (2011).

24. McCowan, C., Munro, A. J., Donnan, P. T. & Steele, R. J. C. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur. J. Cancer* 49, 1049–1057 (2013).

25. Sheehan, K. M. *et al.* The relationship between cyclooxygenase-2 expression and characteristics of malignant transformation in human colorectal adenomas. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 619–25 (2004).

26. Cesario, A., Rocca, B. & Rutella, S. The interplay between indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and cyclooxygenase (COX)-2 in chronic inflammation and cancer. *Curr. Med. Chem.* 18, 2263–71 (2011).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

5.1 Działalność naukowo-badawcza

Po ukończeniu studiów medycznych, na stażu podyplomowym zacząłem uczestniczyć w działalności naukowej Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, która była kierowana przez pana prof. dr hab. med. Andrzeja Marszałka. Pierwszy kierunek badań odnosił się do szczegółowej diagnostyki materiału sekcyjnego, zwłaszcza w odniesieniu do diagnostyki morfologicznej zawałów mięśnia sercowego w korelacji z wiekiem i płcią pacjentów. Zaobserwowałem, że pacjenci przed i po ukończeniu 65 roku życia mają inną lokalizację zawałów mięśnia sercowego. Efektem tych badań była moja **pierwsza oryginalna publikacja pt. „Myocardial infarction correlated with the age and gender of the patient in autopsy examinations"** (**Szylberg Ł.** i wsp. Adv. Clin. Exp. Med. 2011, 20: 4, 441-445). Choroba niedokrwienna serca stanowi główną przyczynę przedwczesnych zgonów. Tzw. „nagła śmierć sercowa" jest zjawiskiem postępującym szybko, zwykle w przeciągu 1 godziny od momentu pojawienia się pierwszych objawów klinicznych lub może wystąpić bez objawów poprzedzających. Makro- i mikroskopowa diagnostyka autopsyjna zaawansowanego zawału serca nie stanowi trudności. Jednakże diagnostyka jego bardzo wczesnej fazy, która nie jest jeszcze widoczna w ocenie makroskopowej, a także niekiedy w badaniu mikroskopowym stanowi niezmiernie istotne zagadnienie. Dlatego też celem kolejnych moich badań była ocena wartości prognostycznej białek h-FABP i MYBPC3 jako markerów charakterystycznych dla wczesnego zawału mięśnia sercowego w materiale autopsyjnym, umożliwiających wykrywanie wczesnej fazy zawału serca. Białka te odznaczają się wysoką czułością i swoistością już we wczesnej fazie zawału, dzięki czemu mogą być precyzyjnym markerem diagnostycznym wczesnych zmian niedokrwiennych serca. Uzyskane i opracowane **wyniki badań roli białek h-FABP i MYBPC3 zaowocowały wyróżnieniem (najlepsza praca sesji plakatowej)** podczas XLVI Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików w Poznaniu oraz prezentacją wyników na 24 Europejskim Kongresie Patologów w Pradze.

Kolejnym zagadnieniem badanym, którym się zająłem był wpływ środowiska na poziomy różnych białek, zwłaszcza ekspresji białek związanych z szlakami immunologicznymi (NF-κβ, NOD2, MyD88, TLR-2, TLR-3 i TLR-4) w materiale tkankowym - fragmentach popłodów

pochodzących z ciąż bliźniaczych (jednojajowych i dwujajowych) w aspekcie danych klinicznych jak: masa urodzeniowa, zakażenia w przebiegu ciąży, cukrzyca, zapłodnienie *in vitro* czy skala Apgar. Zasadniczym celem badań było porównanie poziomów tych białek pomiędzy bliźniakami. Idea ta zapoczątkowała duży projekt badawczy, który obejmował współpracę z dwoma jednostkami ginekologiczno-położniczymi w Bydgoszczy i Poznaniu. Efektem było zebranie materiału tkankowego pochodzącego od 100 pacjentek z ciąży bliźniaczej. Na realizację powyższych badań uzyskałem **grant dla młodych naukowców (MN-3/WL) Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**, Collegium Medicum w Bydgoszczy. Ponadto w wyniku realizacji niniejszego projektu badawczego w 2013 roku obroniłem **rozprawę doktorską pt. „Zróżnicowanie ekspresji białek szlaków odpowiedzi immunologicznej w tkankach popłodów ciąż bliźniaczych - badania morfologiczne"**, której promotorem był prof. dr hab. Andrzej Marszałek i uzyskałem stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. W wyniku realizacji badań potwierdziłem rolę jaką pełni mikrośrodowisko zarówno podczas rozwoju płodu, jak i jego potencjalny wpływ na patogenezę chorób w okresie postnatalnym. Badaniem potwierdziłem, także jak budowa łożyska wpływa na rozwój różnic pomiędzy bliźniakami, nawet jednojajowymi. Odmienna ekspresja oznaczonych białek w popłodach poszczególnych bliźniaków może warunkować epigenetyczne różnice pomiędzy bliźniętami. Z pracy powstały 3 publikacje naukowe (Marszałek A., **Szylberg Ł.** i wsp. Arch. Perinat. Med. 2011, 17: 3, 164-168; **Szylberg Ł.** i wsp. 2013, Perinatol. Neonatol. Ginekol. 6: 3; **Szylberg Ł.** i wsp. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2018) oraz dwa doniesienia zjazdowe. **Praca otrzymała pierwszą nagrodę dla młodych naukowców** podczas VI Kongresu Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej w Poznaniu.

Kolejnym zagadnieniem, którego realizacji podjąłem się na tym etapie rozwoju naukowego, był problem ograniczonych możliwości oceny ekspresji białek w badaniach patomorfologicznych. Zapoczątkowało to moje zainteresowanie morfometrią. Standardową procedurą immunohistochemicznej analizy ekspresji białek stanowi skala wg Remmele-Stegner oraz jej liczne modyfikacje. Jednakże skala, która powstała 1987 rok niestety niesie za sobą liczne ograniczenia, choć w niektórych przypadkach może być wciąż podstawą diagnostyki. Jednak w przypadku prowadzonych prac badawczych konieczne było wykorzystanie technik morfometrycznych. **Wykorzystując narzędzie graficzne ImageJ, opracowałem liczne, autorskie algorytmy umożliwiające precyzyjną ocenę ekspresji białek.**

Opracowane algorytmy w połączeniu z podstawami programowania umożliwiły automatyczną analizę setek obrazów mikroskopowych. Opracowane algorytmy zostały wykorzystane w wielu publikacjach naukowych naszego zespołu (np. Bodnar M., **Szylberg Ł.** i wsp. Adv. Med. Sci. 2014, 59: 2, 206-212; **Szylberg Ł.** i wsp. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2018; Byzia E. ... **Szylberg Ł.** i wsp. Mol. Carcinogen. 2018, 57: 7, 878-885; Bodnar M., **Szylberg Ł.** i wsp. *Adv.* Med. Sci. 2014, 59: 2, 206–12).

Tematyka badań po uzyskaniu stopnia doktora obejmowała głównie zagadnienia związane z rolą białek w szlakach nowotworzenia oraz poszukiwaniu czynników prognostycznych, zwłaszcza pod kątem nowych metod statystycznych (np. wykorzystanie drzew klasyfikacyjnych – prezentacja plakatowa na XLVI Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików w Poznaniu). Poszukiwania wczesnych markerów zawału mięśnia sercowego oraz białek szlaków immunologicznych poszerzyły moje zainteresowania wokół roli białek w szlakach przekazywania sygnałów, przede wszystkim w procesach nowotworzenia, jak również wpływ mikrośrodowiska na poziomy ich ekspresji. Mikrośrodowisko guza (ang. *tumor microenvironment*) tworzy tzw. niszę, dzięki której możliwa jest progresja komórek nowotworowych. Udowodniono, że komórki wchodzące w skład podścieliska nowotworu uczestniczą w wielu etapach procesu kancerogenezy, ponadto liczne badania wskazują, iż podścielisko guza (zrąb) stanowi wręcz integralną część guza. Badania nad interakcjami zachodzącymi pomiędzy komórkami nowotworowymi a otaczającym je mikrośrodowiskiem, tzw. *tumor host-interactions (interakcja guz-podścielisko),* stanowią niezmiernie istotny etap w ocenie biologii nowotworzenia. Jednym z podstawowych nurtów badań była ocena biologii nowotworzenia w oparciu o analizę interakcji guz-podścielisko na przykładzie raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, zwłaszcza raków krtani. W wyniku przeprowadzonych badań, zostało opublikowanych wiele prac naukowych z moim współautorstwem, w których jednoznacznie wskazano, iż elementy interakcji nowotwór-podścielisko stanowią istotny biomarker w odniesieniu do raków płaskonabłonkowych krtani. W ramach powstałych badań wyselekcjonowano enzymy proteolityczne należące do grupy metaloproteinaz (MMPs, *ang.* matrix metalloproteinases) oraz ich inhibitorów: MMP-2, MT1-MMP, MT2-MMP oraz TIMP-3 (Bodnar M., **Szylberg Ł.** i wsp. J. Oral Pathol. Med. 2013, 42: 3, 267-274; Burduk P., ... **Szylberg Ł.** i wsp. Head Neck-J. Sci. Spec. 2015, 37: 418-422), jako czynniki, których poziomy ekspresji pomagają klasyfikować pacjentów z LSCC, pod względem

obecności lub braku przerzutów do węzłów chłonnych. Kolejnym etapem badań była ocena nasilenia procesu neoangiogenezy poprzez ocenę średniej gęstości mikrounaczynienia wyrażoną zmianami poziomów ekspresji białka CD105 (MVD/CD105) (Bodnar M. **Szylberg Ł.** i wsp. Przegl. Lek. 2012, 69: 10, 726-730) w utkaniu raka płaskonabłonkowego krtani (SCC), w powiązaniu z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, iż glikoproteina CD105 może stanowić istotny parametr będący wykładnikiem nowo powstałych naczyń w LSCC, a ponadto ocena poziomów ekspresji CD105 może stanowić ważny element prognostyczny wśród pacjentów z LSCC. Na podstawie kolejnych badań wykazano także różnicujące wartości poziomów ekspresji białka p27 (Bodnar M., **Szylberg Ł.** i wsp. *Adv.* Med. Sci. 2014, 59: 2, 206–12), jako czynnika prognostycznego u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym krtani.

W wyniku kolejnych przeprowadzonych badań wykazaliśmy także, że ocena białek szoku cieplnego (Hsp27 i Hsp70) (publikacja w przygotowaniu) może stanowić istotny czynnik prognostyczny, jak i predykcyjny u pacjentów z LSCC. Sugerując jednocześnie, iż białka szoku cieplnego mogą stanowić istotny cel w nowych strategiach terapeutycznych. Natomiast najnowsze wyniki naszych badań opierały się na szczegółowo przeprowadzonej analizie proteomicznej, wyselekcjonowano siedem białek, wskazując iż poziomy ich ekspresji istotnie korelują z występowaniem przerzutów w raku płaskonabłonkowym krtani, zatem ich ekspresja może stanowić nowy czynnik pozwalający na ocenę ryzyka wystąpienia przerzutów w LSCC (Bodnar M., ... **Szylberg Ł.** i wsp. Amino Acids 2016, 48: 1469-1476). Ponadto przeprowadzone badania wskazały na białko PCDH17 (Byzia E. ... **Szylberg Ł.** i wsp. Mol. Carcinogen. 2018, 57: 7, 878-885) jako istotny biomarker w odniesieniu do raków płaskonabłonkowych krtani.

W moich badaniach podjąłem także prace dotyczące czynnika transkrypcyjnego FoxP3. FoxP3 jest uważany za jeden z nadrzędnych genów kontrolujących funkcje limfocytów regulatorowych T (Tregs). Funkcja Foxp3 nie jest jedynie ograniczona do linii limfocytów T, lecz także bierze znaczący udział w progresji nowotworowej oraz może odpowiadać za nowy mechanizm unikania odpowiedzi immunologicznej przez komórki nowotworowe. Przeprowadzone badanie z wykorzystaniem różnych zmian w tarczycy wykazało znaczący udział FoxP3 w transformacji komórek nowotworowych, co może pośrednio świadczyć o jego roli w kancerogenezie. Natomiast porównywalna ekspresja FoxP3 gruczolaka pęcherzykowego z rakami może sugerować, iż dochodzi do aktywacji tych mechanizmów już na etapie zmian

łagodnych (**Szylberg Ł.** i wsp. Fetal Pediatr. Pathol. 2014, 33: 2, 84-91; **Szylberg Ł.** i wsp. Anticancer Res. 2016, 36: 3789-3794).

W spektrum celów badawczych znalazły się także białka i geny pSTAT5 i ERK w zespołach mieloproliferacyjnych (MPN). Celem badań było poszukiwanie markerów pomocnych w różnicowaniu zmian wchodzących w skład MPN. Wyniki badań wykazały istotne różnice w ekspresji tych białek pomiędzy chorobami w MPN, co może być pomocne w diagnostyce tych zmian. Zróżnicowana ekspresja białek i genów STAT5 i ERK dostarczyły pewnych nowych cech molekularnych MPN i przybliżyły zrozumienie patogenezy MPN (Wiśniewska-Chudy E., **Szylberg Ł.** i wsp. Oncol. Rep. 2017, 37: 4, 2295-2307).

Efektem pracy w zespole oprócz licznych publikacji były również doniesienia zjazdowe. Dodatkowo wyniki pracy badawczej pt. „The inorganic pyrophosphatase (PPA1) expression as the new potential metastatic parameter in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC)" **otrzymały wyróżnienie, jako jedna z najlepszych prac młodych naukowców** w sekcji Głowa i szyja, przyznane przez Komitet Organizacyjny podczas XXXI Kongresu Szkoły Patologów, Europejskiego Towarzystwa Patologów w Kolonii (Niemcy).

Kolejnym i obecnie zasadniczym etapem mojej pracy badawczej jest zainteresowanie szlakami nowotworzenia w jelicie grubym, a w szczególności zmianami prekursorowymi raka jelita grubego. Najważniejszą ideą, która mi towarzyszyła w projektowaniu prac, było poszukiwanie czynników, które mogą zapobiegać rozwojowi raka. W tym celu najważniejsze jest określenie mechanizmów powstawania raka oraz czynników inicjujących. Usunięcie zmian prekursorowych oraz możliwość zablokowania szlaku nowotworzenia jest korzystniejszym rozwiązaniem dla pacjenta, niż leczenie rozwiniętej choroby nowotworowej. W tym aspekcie jak już wspomniano przy omówieniu monografii badania szlaków gruczolak-rak oraz neoplazji ząbkowanej w genezie raka jelita grubego stały się moim głównym zainteresowaniem. Poza omówioną monografią, zostały opublikowane 2 prace oryginalne oraz 2 prace poglądowe związane ze szlakami nowotworzenia, szczególnie najmniej poznanym szlakiem neoplazji ząbkowanej (Marszałek A., **Szylberg Ł.** i wsp. Pol. J. Pathol. 2012, 63: 2, 221-227; **Szylberg Ł.** i wsp. Adv. Clin. Exp. Med. 2015, 24: 4, 555-563; **Szylberg Ł.** i wsp. Gastroenterol. Res. Pract. 2015, 1-7; **Szylberg Ł.** i wsp. Arch. Med. Sci. 2016, 12: 1, 172-178). Szczególnie praca pt. „Serrated polyp and their alternative pathway to the colorectal cancer; a systematic review"

była wielokrotnie cytowana, w tym także w referencyjnej dla patomorfologów publikacji Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 11th edition.

W trakcie specjalizacji oraz po uzyskaniu specjalizacji z patomorfologii miałem styczność z licznymi trudnymi przypadkami diagnostycznymi oraz problemami lekarzy klinicystów z dalszym postępowaniem z pacjentem. W celu rozwiązania wielu istniejących trudności **jestem autorem lub współautorem licznych publikacji zawierających propozycje algorytmów postępowania i wytycznych dotyczących standardów diagnostycznych.** Prace te były licznie cytowane i dotyczyły: diagnostyki choroby Hirschsprunga (**Szylberg Ł.** i wsp. Przegl. Gastroenterol. 2014, 9: 5, 264-269), trudności diagnostycznych atypowych rozrostów gruczołowych (AAH) oraz atypowych rozrostów drobnozrazikowych (ASAP) w prostacie (Kowalewski A., **Szylberg Ł.** i wsp. Clin. Genitourin. Cancer 2016, 14: 5, 361-365), patologii guzów podstawy czaszki (Marszałek A., **Szylberg Ł.** Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2016, 21: 4, 288-303), wpływu zapalenia na blaszkę miażdżycową w chorobie niedokrwiennej serca (**Szylberg Ł.** i wsp. Folia Med. Copernicana 2015, 3: 2, 46-54), znaczenia immunoterapii w raku prostaty (Janiczek M., **Szylberg Ł.** i wsp. J. Immunol. Res. 2017, 1-6), diagnostyką i postępowaniem w nesidioblastozie (Kowalewski A., **Szylberg Ł.** i wsp. Pol. J. Pathol. 2017, 68: 2, 97-101), diagnostyką i postępowaniem w zmianach typu PUNLMP, UPUMP i dysplazją w pęcherzu moczowym (Jaworski D., **Szylberg Ł.** i wsp. Ann. Diagn. Pathol. 2018) oraz postępowaniem z pacjentami w przypadku mutacji BRCA w raku trzustki (Kowalewski A., **Szylberg Ł.** i wsp. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018, 144: 8, 1503-1507). Ponadto w praktyce patologa zauważyłem, że diagnostyka guzów nerek może sprawić duże trudności, zwłaszcza różnicowanie pomiędzy onkocytomą a rakiem chromofobowym. Przeprowadziłem badanie, które pozwoliło wyodrębnić najbardziej wartościowy panel immunohistochemiczny do diagnostyki tych zmian. Badanie wykazało, że oprócz klasycznie stosowanej cytokeratyny 7, nowe białko o nazwie kaspaza 3 może być także skutecznym markerem pozwalającym różnicować te dwa guzy (Kowalewski A., **Szylberg Ł.** i wsp. Pathol. Oncol. Res. 2018).

Warto wspomnieć także o szczególnej współpracy z Zakładem Medycyny Regeneracyjnej, Bankiem Komórek i Tkanek Collegium Medicum w Bydgoszczy, gdzie brałem udział w pracy zespołu, który badał znaczenie komórek macierzystych w rekonstrukcji pęcherza moczowego (Pokrywczyńska M., ... **Szylberg Ł.** i wsp. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2013, 61: 6, 483-493) oraz Kliniką Neurochirurgii 10 Szpitala Wojskowego w Bydgoszczy nad wykorzystaniem

stymulatorów mózgu u pacjentów z dystonią (Sokal P., **Szylberg Ł.** i wsp. Clin. Neurol. Neurosurg. 2015, 135: 62-68). Do innych jednostek z którymi zespół naukowy, którego byłem członkiem podejmował współpracę poza jednostkami Collegium Medicum należy zaliczyć Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy oraz Instytut Genetyki Człowieka (PAN) w Poznaniu. Badania dotyczyły odpowiednio wpływu modyfikowanej paszy dla kur na powierzchnię wchłania w jelicie cienkim oraz identyfikację czynników prognostycznych w przerzutowym raku płaskonabłonkowym krtani.

W trakcie działalności naukowej moją pasją stała się statystyka medyczna i zagadnienia związane z bioinformatyką. Brałem udział w opracowaniu i interpretowaniu wyników 11 prac doktorskich głównie w zakresie statystyki i oceny mikroskopowej. Ponadto jestem **promotorem pomocniczym pracy doktorskiej** nt. „Dwa niezależne szlaki procesu zapalnego w raku gruczołu krokowego", której autorem jest lek. Marlena Janiczek, a przewód doktorski został otwarty na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

W ramach działalności naukowej Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej byłem **wykonawcą 4 grantów** dla młodych naukowców:

1. 2016: MN-1/WL, Ocena zmian na podłożu molekularnym w BRAF, NRAS i KRAS w grupie klasycznych zespołów mieloproliferacyjnych (ang. myeloproliferative neoplasms; MPN): nadpłytkowości samoistnej (ET), czerwienicy prawdziwej (PV), mielofibrozie (MF).

2. 2014: MN-10/WL, Ocena statusu ludzkiej telomerazy (hTERC, hTERT) w rakach płaskonabłonkowych obszaru głowy i szyi, z wykorzystaniem techniki immunohistochemicznej i fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ.

3. 2013: MN-2/WL, Ocena wybranych wykładników procesu zapalnego w rakach płaskonabłonkowych obszaru głowy i szyi.

4. 2012: MN-6/WL, Grant dla młodych naukowców 2012: MN-6/WL: Ocena ekspresji czynników związanych z procesem kancerogenezy w przykładzie raka płaskonabłonkowego krtani z zastosowaniem technik biologii molekularnej.

A także czynnie uczestniczyłem w realizacji projektów o utrzymanie potencjału badawczego finansowanych ze środków Uczelni

1. Udział wybranych białek kontrolujących interakcje pomiędzy nowotworem a podścieliskiem w progresji procesu nowotworowego (2009 – aktualnie).

2. Identyfikacja wirusów HPV wysokiego ryzyka metodą hybrydyzacji in situ w rozmazach cytologicznych (2009 – 2016).

3. Ocena poziomu ekspresji białek szlaków odpowiedzi immunologicznej w tkankach popłodów ciąż mnogich (2011 – 2016).

4. Ocena zmian zachodzących pod wypływem wirusów HPV wysokiego ryzyka metodą immunohistochemiczną i technikami biologii molekularnej, w rozmazach cytologicznych oraz materiale tkankowym (2011 – 2016).

5. Diagnostyka immunohistochemiczna zawału mięśnia sercowego w badaniu autopsyjnym (2011 – 2016).

W 2016 roku brałem **udział w ocenie międzynarodowych grantów dla Belgian Foundation against Cancer**. Zostałem powołany jako recenzent specjalizujący się w tematyce badań związanych z nowotworzeniem w jelicie grubym. Ponadto od 2011 roku jestem **aktywnym recenzentem w czasopiśmie Central European Journal of Urology** należącego do Polskiego Towarzystwa Urologicznego.

W 2017 roku opublikowano książkę pt. „HPV infection in head and neck cancer" przez wydawnictwo Springer w której **jestem współautorem rozdziału pt. „HPV-related head and neck squamous cell carcinomas". Ponadto jestem współautorem rozdziałów pt. „Histopatologia raka trzonu macicy" i „Histopatologia raka szyjki macicy" w książce 'Zarys ginekologii onkologicznej"** (Termedia Wydawnictwa Medyczne). Książka będzie wydana w 2019 roku. W 2018 roku **otrzymałem zaproszenie do tłumaczenia** 16 rozdziału „Liver and Gallbladder" w III polskim wydaniu „Patologii" Robbinsa (wydawnictwo Urban & Partner). Książka będzie wydana w 2019 roku.

Za osiągnięcia w dziedzinie nauki otrzymałem **zespołową nagrodę Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika** w Toruniu w 2015 roku. W 2018 roku otrzymałem

wyróżnienie za wysoką aktywność naukową od Prorektor ds. Collegium Medicum UMK w Toruniu.

Ogółem mój dorobek naukowy do momentu pisania autoreferatu obejmuje:

- 22 prace oryginalne
- 12 prac poglądowych
- 1 praca, która ukazała się w wydawnictwie książkowym
- 2 prace, które ukażą się w wydawnictwie książkowym w 2019 roku
- 2 prace kazuistyczne
- 34 streszczenia i doniesienia zjazdowe

Prace łącznie uzyskały 46.071 IF oraz 601 punktów MNiSW/KBN. Opublikowane prace zostały cytowane 156 razy (Web of Science) a indeks Hirscha wynosi 9.

5.2 Działalność dydaktyczno-wychowawcza

Od początku mojej pracy w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej prowadziłem ćwiczenia histopatologiczne i sekcyjne z przedmiotu patomorfologia dla II, III i IV roku Wydziału Lekarskiego. Prowadzę również wykłady, zajęcia seminaryjne oraz ćwiczenia na kursach 5- i 6 letnim organizowanych przez Centrum Kształcenia w Języku Angielskim Collegium Medicum UMK. Jestem, także zaangażowany w organizację oraz przygotowanie zajęć będąc **odpowiedzialny za całą dydaktykę (kordynator) z przedmiotu patomorfologia** na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum UMK.

W 2016 roku **opracowałem całościowy, autorski program oceny postępów nauki studentów z przedmiotu patomorfologia.** Program był oparty o system punktowy, którego celem było motywowanie studentów do systematycznej pracy oraz osiąganie maksymalnych wyników. Każdy student posiadał także możliwość zweryfikowania swoich postępów nauki poprzez stronę internetową. Program został wdrożony w 2016 roku na III roku Wydziału Lekarskiego i działa z powodzeniem do dnia dzisiejszego. Ponadto w 2018 roku w związku z rozwojem interaktywnych form kształcenia studentów, zaproponowałem oraz przygotowałem

dodatkową formę ćwiczeń w postaci e-learningu dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych z przedmiotu „patomorfologia dla zaawansowanych". Zajęcia internetowe obejmują nagrania wideo, preparaty wirtualne oraz zdjęcia histopatologiczne.

Od 2012 roku jestem **opiekunem Studenckiego Koła Naukowego (SKN) z Patomorfologii Klinicznej.** W ramach działalności Koła Naukowego studenci pod moją opieką uczą się pisać prace naukowe, projektować badania, wnioskować o granty oraz przygotowywać wystąpienia na konferencjach. Kierunki badań SKN obejmują:

1. Opracowanie nowych zestawów biomarkerów do wykrywania chorób nowotworowych.
2. Znaczenie procesu zapalenia jako czynnika biorącego udział w nowotworzeniu.
3. Nowe markery w rozpoznawaniu oraz prognozowaniu przebiegu klinicznego nowotworów nerki, guzów mózgu, raków endometrium oraz nowotworów wieku dziecięcego.
4. Określenie wpływu zaburzonego statusu ekspresji białek potencjalnie zaangażowanych w mechanizm powstawania przerzutów raka gruczołu krokowego.
5. Ocena korelacji pomiędzy ekspresją markerów komórek macierzystych nowotworów, a zaawansowaniem klinicznym najczęstszych chorób przewodu pokarmowego.
6. Ocena poziomów ekspresji wybranych białek zaangażowanych w powstawanie raka jelita grubego oraz korelacja uzyskanych wyników z histokliniką.

Efektem działania SKN są liczne publikacje naukowe z udziałem studentów oraz prezentacje na konferencjach, które zdobywały nagrody za najlepszą pracę studencką. Ponadto 3 studentów dzięki działalności w SKN oraz przygotowaniu i opublikowaniu pod moją opieką prac, uzyskało stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a Koło Naukowe utrzymuje wysokie lokaty w corocznych rankingach Kół Naukowych Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Od 2015 roku jest **autorem strony internetowej hspatlas.com.** Strona stanowi ogromną bazę zgromadzonych przeze mnie obrazów histopatologicznych obejmujących patologię wszystkich narządów człowieka. Strona ma wyłącznie charakter edukacyjny i jest wykorzystywana jako pomoc dydaktyczna przez różne uczelnie w Polsce. Ponadto zdjęcia były także udostępniane do prezentacji na konferencjach medycznych oraz do prac magisterskich. Strona jest aktualnie odwiedzana przez internautów ponad tysiąc razy miesięcznie, a jej użytkownicy pochodzą z ponad 50 krajów w tym głównie z Polski, Australii, Wielkiej Brytanii oraz Stanów Zjednoczonych.

5.3 Działalność organizacyjna

W 2018 roku zostałem powołany przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego do **Zespołu Ekspertów w celu opiniowania jednostek organizacyjnych ubiegających się o akredytację** do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego i staży kierunkowych w dziedzinie patomorfologii.

Od 2017 roku **jestem członkiem 7 osobowej Grupy Roboczej do opracowania standardów badań autopsyjnych** pod patronatem Polskiego Towarzystwa Patologów. Celem grupy jest opracowanie procedur oraz standardów przeprowadzania badań autopsyjnych, które mają obowiązywać w Polsce od roku 2019.

W 2016 roku zostałem wybrany na **Vice-przewodniczącego Oddziału Bydgoskiego Polskiego Towarzystwa Patologów** na kadencję 2016-2019.

Od 2013 roku **biorę udział w spotkaniach w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie w związku z realizacją Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych** (program Ministerstwa Zdrowia). Na spotkaniach przedstawiłem liczne, trudne diagnostycznie przypadki chorób nowotworowych u dzieci oraz brałem udział w dyskusjach dotyczących standardów diagnostycznych.

Od 2011 roku jest członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów. Wygłosiłem również 3 referaty na zebraniach Oddziału Bydgoskiego Polskiego Towarzystwa Patologów.

28.11.2018

Łukasz Szylberg