

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr n. med. Anna Mokrowiecka

Autoreferat

Łódź, 2017

**1. Imię i nazwisko**

Anna Mokrowiecka

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

- 2013 – tytuł specjalisty gastroenterologii
- 2009 – tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych
- 2006 – doktorat UM w Łodzi w dziedzinie nauk medycznych na podstawie pracy pt.: „Ocena użyteczności oznaczania przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów oraz przeciwciał przeciw *Saccharomyces cerevisiae* w diagnozowaniu i różnicowaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit”; promotor prof. dr n. med. Ewa Małecka-Panas
- 2001 - dyplom lekarza medycyny  
Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny), Wydział Lekarski - dyplom z wyróżnieniem

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

- od 2010 r. - adiunkt w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi
- 2007-2010 - asystent w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi
- 2002-2006 - Studia Doktoranckie w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi
- 1998-2001 - Indywidualny Tok Studiów przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii IMW 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

a) *tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,*

cykl 6 publikacji pod zbiorczym tytułem: „**Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badań molekularnych i immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przelyk Barretta-rak gruczołowy przelyku.**”

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

1. **Mokrowiecka A, Wierzchniewska-Ławska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. Polymorphism/loss of heterozygosity of APC gene in GERD-Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. Pol Merkur Lekarski, 2009, 26(155):385-9. 6 punktów MNiSW** *Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*
2. **Mokrowiecka A, Daniel P, Jasinska A, Pietruczuk M, Pawlowski M, Szczesniak P, Orszulak-Michalak D, Malecka-Panas E. Serum adiponectin and resistin concentration and central adiposity parameters assessment in patients with Barrett's esophagus with and without intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012 Aug 22;59(120). IF=0,774 20 punktów MNiSW** *Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*
3. **Mokrowiecka A, Zonnur S, Veits L, Musial J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E, Vieth M, Hartmann A. Liver-intestine-cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis. Dig Dis Sci. 2013 Mar;58(3):699-705. doi: 10.1007/s10620-012-2425-8. IF=2,55 20 punktów MNiSW** *Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*
4. **Mokrowiecka A, Sokolowska M, Luczak E, Dudojc M, Wieczfinska J, Kacprzak D, Wierzchniewska-Lawska A, Pawliczak R, Malecka-Panas E. Adiponectin and leptin**

receptors expression in Barrett's esophagus and normal squamous epithelium in relation to central obesity status. J Physiol Pharmacol. 2013 Apr;64(2):193-9. **IF= 2,72** **20 punktów MNiSW** *Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*

- 5. Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E.** Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD - Barrett's metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. Hepatogastroenterology. 2013 Apr 16;60(128). **IF=0,864** **20 punktów MNiSW**

*Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.*

- 6. Mokrowiecka A, Veits L, Falkeis C, Musiał J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Wierchniewska-Lawska A, Vieth M, Malecka-Panas E.** Expression Profiles of Cancer Stem Cells Markers: CD133, CD44, Musashi-1 and EpCAM in the Cardiac Mucosa - Barrett's Esophagus - Early Esophageal Adenocarcinoma - Advanced Esophageal Adenocarcinoma Sequence. Pathology – Research and Practice 2017 Mar;213(3):205-209. doi: 10.1016/j.prp.2016.12.018. **IF=1,388** **20 punktów MNiSW** *Mój udział w pracy polegał na pomyśle i zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, piśmiennictwa i bazy danych, rekrutacji pacjentów, pobieraniu materiału i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*

**Łączna punktacja cyklu publikacji zgłaszanych jako osiągnięcie naukowe wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor: 6 publikacji oryginalnych o wartości 106 punktów MNiSW oraz współczynnika IF = 8,296**

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

Rak przełyku należy do najmniej poznanych i charakteryzujących się największą śmiertelnością nowotworów. Jest na ósmym miejscu co do częstości występowania wśród nowotworów, dotykając około 500.000 osób na całym świecie każdego roku, z 5-letnią śmiertelnością przekraczającą 80%.

W ostatnich latach w krajach rozwiniętych częstość tego nowotworu dramatycznie wzrasta. W Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że częstość występowania gruczolakoraka przełyku wzrosła więcej niż 600% od 1975 r. Ocenia się, że przez ostatnich 30 lat wzrost częstości występowania raka gruczołowego przełyku przewyższa jakiegokolwiek inny nowotwór.

Ta dramatyczna sytuacja wiązana jest między innymi z rozpowszechnieniem w krajach rozwiniętych choroby refluksowej przełyku, która pozostaje głównym czynnikiem ryzyka rozwoju stanu przednowotworowego, jakim jest tzw. przełyk Barretta.

U ok. 8 do 20 % pacjentów z GERD rozwija się przełyk Barretta. Tym pojęciem określa się występowanie w dystalnej części przełyku segmentu błony śluzowej pokrytej nabłonkiem walcowatym w miejsce prawidłowego nabłonka płaskiego oraz pojawienie się w jego obrębie cech metaplastyki jelitowej. U około 10 % pacjentów z przełykiem Barretta w obrębie tych ognisk dochodzi do powstania dysplazji, najpierw małego, potem dużego stopnia, raka in situ aż do raka wczesnego. Dlatego też powikłanie choroby refluksowej pod postacią przełyku Barretta uznawane jest za stan przedrakowy i zwiększa ryzyko wystąpienia raka gruczołowego przełyku.

Sposobem rozpoznania przełyku Barretta oraz wczesnych postaci raka gruczołowego jest wykonanie gastrokopii z pobraniem wycinków biopsyjnych do badania histopatologicznego. W aktualnych wytycznych obowiązuje powtórzenie badania endoskopowego z częstością w zależności od stopnia zaawansowania zmian, średnio co 3-5 lat w zależności od wytycznych.

Mimo że znany jest stan przednowotworowy dla raka gruczołowego przełyku, zasady monitorowania oraz zapobiegania rozwojowi raka nie są proste do zastosowania w praktyce. Objawy przełyku Barretta nie różnią się od częstych w populacji objawów choroby refluksowej. Dotychczasowe metody diagnostyczne nie są w pełni wystarczające dla oceny ryzyka wystąpienia tej transformacji nowotworowej. Przebadanie i monitorowanie całej populacji, chociażby chorych na chorobę refluksową, nie jest możliwe do wykonania. Dlatego też poszukuje się nowych markerów molekularnych, które byłyby pomocne w diagnozowaniu i odnalezieniu chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przełyku Barretta, jak i transformacji złośliwej.

Obecnie jedynym uznanym "biomarkerem" progresji przełyku Barretta jest stwierdzenie zmian dysplastycznych, jednak dysplazja nie jest idealnym wskaźnikiem ryzyka raka z wielu powodów. Należą do nich trudne do oceny ryzyko rozwoju raka u chorych z dysplazją małego stopnia (low grade dysplasia - LGD), nieprzewidywalna historia naturalna,

brak danych dotyczących efektywności kosztowej nadzoru w LGD i niska zgodność pomiędzy patologami w rozpoznawaniu LGD.

Zmiany molekularne, które następują przed etapem wykrycia dysplazji w badaniu histopatologicznym, mogą pomóc poprawić naszą zdolność do przewidywania progresji raka. W moich pracach poszukiwałam potencjalnych markerów genetycznych, uczestniczących w kolejnych etapach transformacji złośliwej przełyku Barretta.

Takie badania mają na celu znalezienie markera molekularnego, który pomógłby zidentyfikować pacjentów z GERD z podwyższonym ryzykiem nowotworzenia. Mógłby on posłużyć do selekcji chorych, którzy najbardziej skorzystaliby z nadzoru endoskopowego. Pozostali jednocześnie mogliby uniknąć powtarzania niepotrzebnych badań endoskopowych. Co więcej najbardziej narażona grupa pacjentów byłaby celem intensywnego leczenia IPP, chemoprewencji i różnych metod leczenia endoskopowego.

Wielostopniowy proces karcinogenezy spowodowany jest kaskadą zaburzeń kontroli proliferacji i różnicowania oraz apoptozy komórkowej, włączając zaburzenia funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe oraz onkogeny. Genetyczne podłoże tych przemian w przełyku Barretta nie jest dokładnie poznane.

Metaplastyka, proces, w którym jeden typ dojrzałych komórek zastępuje inny, jest odpowiedzią tkanki na przewlekłe zapalenie. Jakkolwiek komórki metaplastyczne mogą być bardziej odporne na stan zapalny, metaplastyka również może predysponować do powstania nowotworu. W przełyku, przewlekłe zapalenie w przebiegu GERD powoduje zastąpienie uszkodzonych komórek nabłonka płaskiego przez metaplastję jelitową, której obszary wydają się być bardziej odporne na uszkodzenia spowodowane refluksem.

W komórkach metaplastycznych przełyku Barretta pojawia się szereg zmian genetycznych, które są przyczyną nadmiernego wzrostu. Zmiany te w końcu prowadzą do osiągnięcia przez te komórki cech komórek nowotworowych, w tym możliwości niekontrolowanej proliferacji, braku reakcji na sygnały hamujące wzrost, unikania apoptozy, zatrzymania starzenia się komórek i wytworzenia naczyń (angiogenezy) oraz inwazji i przerzutów.

Celem moich badań było poznanie zmian genetycznych nabytych podczas progresji nowotworowej przełyku Barretta w wyniku których dochodzi do transformacji złośliwej. Spośród najistotniejszych w tym procesie genów i ich produktów białkowych skupiłam się głównie na: czynnikach wzrostowych (c-erb B2/ Her2/neu), markerach komórek macierzystych (Lgr5, ALDH1, CD166, CD133, CD44, Musashi-1 i EpCAM), genach kontrolujących

adhezję komórek (LI-kadheryny, beta-kateniny, APC) oraz adipohormonach (leptyna, adiponektyna).

### **1. Nieograniczona proliferacja**

W patogenezie gruczolaka przełyku zachodzą zmiany poziomów czynników wzrostu, receptorów czynników wzrostu, oraz nieprawidłowości szlaków sygnalizacji pośredniczących w interakcjach receptorów czynników wzrostu. Potwierdzono rolę zwiększonej ekspresji czynnika wzrostu naskórka (EGF), transformującego czynnika wzrostu (TGF-alfa) i receptora EGF (EGFR, zwanego także ErbB-1). Znaczenie formy onkogennej członka rodziny EGFR - erbB-2 (również nazywanego HER2 lub Neu) w powstawaniu gruczolaka przełyku pozostaje niejasne.

Tematem moich badań była ocena amplifikacji genu Her2/neu (c-erb B2) w sekwencji GERD - przełyk Barretta – rak przełyku. Nie badano wcześniej statusu Her2/neu w GERD. W moich badaniach stwierdziłam amplifikację genu u 8 % chorych na chorobę refluksową i zaobserwowałam tendencję wzrostową częstości Her2/neu w kolejnych etapach nowotworzenia w BE. Wzrost ekspresji HER2/neu może występować na początku karcynogenezy, a potem postępować podczas progresji zmian nowotworowych. Taka ocena może być przydatna w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z przełykiem Barretta, a być może także w znalezieniu kandydatów dla leczenia przeciwciałami, takimi jak trastuzumab (Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E. Amplification of Her-2/neu oncogene in GERD - Barrett's metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. *Hepatogastroenterology*. 2013 Apr 16;60(128).)

### **2. Oporność na sygnały hamujące wzrost, unikanie apoptozy**

Proces, w którym komórki mogą nabyć oporność na sygnały hamujące wzrost, zachodzi dzięki jednemu lub kombinacji trzech mechanizmów, w tym mutacji genu, utraty heterozygotyczności (LOH, która jest delecją w regionie chromosomu zawierającym gen) lub metylacji promotora (przyłączenie grup metylowych w regionie promotorowym genów).

Przykładami genów supresorowych, które odgrywają rolę w rozwoju gruczolaka przełyku są geny p16, p53, p14ARF, p27 oraz gen polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (APC). Metylację APC stwierdzono w ponad 80% przypadków przełyku Barretta z dysplazją dużego stopnia i raka gruczołowego oraz u około 40% pacjentów z metaplazją Barretta bez dysplazji.

W moich badaniach zbadalam utratę heterozygotyczności (LOH) genu APC metodą PCR – RFLP w wycinkach z przełyku w kolejnych etapach progresji do raka gruczołowego. Amplifikowany region o długości 133 bp w obszarze eksonu 11 genu APC trawiono enzymem Rsa I. Homozygota Rsa (-/-) odpowiadała fragmentowi długości 133 pz, homozygota (Rsa (+/+)) 87 i 46 bp, heterozygota (Rsa (+/-)) obejmowała trzy powyższe fragmenty. Częstość LOH w niniejszym badaniu wzrastała w kolejnych grupach: GERD-BE-BE+dysplazja, zmniejszając się nieco w EAC, choć wyniki nie były istotne statystycznie. Inaktywacja genu APC zwiększała ryzyko wystąpienia EAC. Stwierdziłam obecność LOH w niewielkim odsetku chorych już na etapie choroby refluksowej. Jakkolwiek tego typu zaburzenia opisywano w raku gruczołowym przełyku oraz zmianach dysplastycznych, to w zmianach metaplastycznych znajdowano je rzadko. Nie spotkałam w piśmiennictwie prac dotyczących LOH APC w refluksie. Spośród przypadków GERD, która jest bardzo częstą chorobą w populacji ogólnej, jedynie niewielki odsetek ulega progresji do metaplazji Barretta. Specyficzny polimorfizm może pomóc identyfikować pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia przełyku Barretta. (Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. Polymorphism/loss of heterozygosity of APC gene in GERD-Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Pol Merkur Lekarski*, 2009, 26(155):385-9.)

### 3. Inwazja i przerzuty

Do procesu inwazji i powstania przerzutów konieczna jest utrata przez komórki nowotworu cech przylegania międzykomórkowego oraz nabycie przez nie właściwości degradacji macierzy pozakomórkowej. Kadheryny stanowią dużą rodzinę cząsteczek adhezyjnych, które znajdując się na powierzchni komórki, wiążą inne kadheryny na powierzchni komórek sąsiednich. Kadheryny są mocowane na swoim miejscu przez wiązanie do katenin, które są przytwierdzone do cytoszkieletu komórki. Utrata możliwości adhezji komórka-komórka spowodowana zmianami molekularnymi genów kadheryn może predysponować do inwazji i tworzenia przerzutów. Wraz ze wzrostem stopnia dysplazji komórek przełyku Barretta, zmniejsza się ekspresja błonowej E-kadheryny i  $\beta$ -kateniny a wzrasta ilość tych białek w cytoplazmie i jądrze komórkowym. Kolejna z grupy kadheryn – LI-kadheryna- rzadziej była obiektem badań w tej chorobie.

Przeprowadziłam badania w ramach programu Erasmus Mobility w Department of Pathology, Klinikum Bayreuth w Niemczech. Metodą immunohistochemii zbadalam ekspresję białka LI-kadheryny w nabłonku walcowatym, przełyku Barretta bez dysplazji, przełyku Barretta z dysplazją małego stopnia oraz w gruczolakoraku przy użyciu przeciwciał



anty-CDH17. Immunoreaktywność (IRS) obliczona została jako iloczyn intensywności barwienia i liczby zabarwionych komórek.

Porównawcza analiza wykazała, że IRS dla LI-kadheryny był istotnie wyższy w EAC w porównaniu z nabłonkiem wpustu. Nie różnicowała jednak przełyku Barretta bez/z dysplazją. LI-kadheryna okazała się czułym markerem metaplastji jelitowej i może być pomocna we wczesnym rozpoznaniu przełyku Barretta, jednak nie jest czynnikiem prognostycznym dysplazji.

Po raz pierwszy zbadalam związek ekspresji LI-kadheryny z klinicznymi i patologicznymi cechami raka gruczołowego przełyku. Występowała tendencja do gorszej przeżywalności u chorych z wyższymi poziomami LI-kadheryny, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Korelowała ona natomiast, z zaawansowaniem raka ocenianym przy użyciu skali TNM, co może sugerować gorsze rokowanie u tych chorych. **Mokrowiecka A, Zonnur S, Veits L, Musial J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Malecka-Panas E, Vieth M, Hartmann A. Liver-intestine-cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis. Dig Dis Sci. 2013 Mar;58(3):699-705.**

#### **4. Komórki macierzyste**

Wraz z wzrastającym zainteresowaniem badaczy rolą komórek macierzystych jako inicjatorów progresji niektórych nowotworów, rozważa się możliwość ich udziału w powstawaniu przełyku Barretta i progresji do raka gruczołowego przełyku. Potencjalne nowe biomarkery komórek macierzystych mogłyby być pomocne w identyfikacji pacjentów z BE obarczonych największym ryzykiem rozwoju raka. Poza znaczeniem diagnostycznym i prognostycznym, rakowe komórki macierzyste mają istotne znaczenie terapeutyczne, jako skuteczny cel chemioterapii. Zarówno leki jak i terapie endoskopowe mogą być ukierunkowane na usunięcie komórek macierzystych przełyku Barretta, w celu zapobiegania rozwojowi raka gruczołowego przełyku. Dlatego poszukuje się markerów komórek macierzystych przełyku Barretta oraz gruczolakoraka przełyku.

We współpracy z ośrodkami w Stanach Zjednoczonych (z Prof. Adhipem Majumdarem z Wayne State University, Detroit), jak i w Europie (z Prof. Michaeliem Viethem z Department of Pathology, Klinikum Bayreuth, Niemcy), stosując analizę immunohistochemiczną z użyciem monoklonalnych przeciwciał przeciw Lgr5, ALDH1, CD166, CD133, CD44, Musashi-1 i EpCAM wykonałam barwienie wycinków pochodzących z prawidłowej błony śluzowej przełyku, BE, BE z dysplazją oraz z EAC. Każdy preparat

oceniano na podstawie intensywności barwienia i procentu pozytywnych komórek. Badane markery obecne były śladowo w prawidłowym nabłonku przełyku, natomiast ich ekspresja rosła w BE i EAC. Stwierdzono także jednoczesną ekspresję B- kateniny oraz LGR5. W prawidłowej błonie śluzowej barwienie ujawniło obecność komórek macierzystych w gruczołach podśluzówkowych przełyku. W BE markery znaleziono w bazie krypt metaplastycznych gruczołów oraz w gruczołach podśluzówkowych. W EAC wykazano ogniskowe występowanie ekspresji markerów. Nieprawidłowości ścieżki Wnt mogą mieć udział w przekształcaniu się nowotworowych komórek macierzystych i wywołaniu EAC.

Nie badano wcześniej znaczenia prognostycznego wybranych markerów w sekwencji przełyk Barretta – rak gruczołowy przełyku. Pomimo braku korelacji ekspresji wszystkich badanych markerów z czasem przeżycia chorych, stwierdziłam zależność pomiędzy liczbą wybarwionych komórek przez CD133 oraz EpCAM odpowiednio z głębokością nacieku we wczesnym raku oraz ze stopniem zaawansowania raka. Można wnioskować, że komórki macierzyste mogą odgrywać ważną rolę już na wczesnych etapach w progresji BE do EAC, a panel badanych markerów może mieć znaczenie w diagnostyce i prognozowaniu BE/EAC.

**(Mokrowiecka A, Veits L, Falkeis C, Musiał J, Kordek R, Lochowski M, Kozak J, Wierchniewska-Lawska A, Vieth M, Malecka-Panas E. Expression Profiles of Cancer Stem Cells Markers: CD133, CD44, Musashi-1 and EpCAM in the Cardiac Mucosa - Barrett's Esophagus - Early Esophageal Adenocarcinoma - Advanced Esophageal Adenocarcinoma Sequence. Pathology – Research and Practice 2017 Mar;213(3):205-209. doi: 10.1016/j.prp.2016.12.018.).**

## **5. Otyłość trzewna**

Otyłość została uznana za silny czynnik ryzyka rozwoju raka gruczołowego przełyku. Ostatnie dane wskazują na silniejszy związek wystąpienia gruczolaka przełyku z centralną (brzuszną) otyłością niż z wartością samego wskaźnika BMI. Stwierdzono również korelację otyłości centralnej z przełykiem Barretta. Centralna otyłość może predysponować do GERD poprzez zwiększenie ciśnienia w obrębie jamy brzusznej. Oporność na insulinę, która może towarzyszyć otyłości, powoduje zwiększenie stężenia w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu, który promuje karcinogenezę. Sugeruje się, że rosnąca częstość występowania otyłości w krajach zachodnich może leżeć u podstaw zwiększającej się częstości gruczolaka przełyku.

Otyłość także wiąże się z podwyższonymi poziomami aktywnego proliferację hormonu leptyny, i obniżonymi poziomami anty-proliferacyjnej adiponektyny. Adipohormony mogą stanowić ogniwo łączące podwyższoną masę ciała, a szczególnie otyłość trzewną, z powstawaniem przełyku Barretta oraz raka gruczołowego.

W moich badaniach po raz pierwszy oceniłam ekspresję receptorów adiponektyny i leptyny w BE i w prawidłowym nabłonku wielowarstwowym płaskim u tych samych pacjentów (N) w korelacji z parametrami otyłości centralnej. Ekspresję receptorów adiponektyny (AdipoR1, AdipoR2) oraz receptora leptyny (ObR) zbadłam za pomocą ilościowego RT-PCR (qRT-PCR) oraz metody Western-blot. Stwierdziłam, że średnia ekspresja wszystkich receptorów była podobna w BE i płaskim nabłonku u chorych z przełykiem Barretta. Liniowa analiza korelacji wykazała pozytywną korelację pomiędzy ekspresją AdipoR1 oraz ObR w nabłonku Barretta w porównaniu do ekspresji w płaskim nabłonku przełyku u tych samych pacjentów. Stwierdzono tendencję do niższej ekspresji AdipoR1 u chorych z wyższą średnią masą ciała i BMI. Niska ekspresja AdipoR2 istotnie korelowała z większym średnim obwodem pasa i wyższym WTR. Można wnioskować, że aktywacja receptorów dla adiponektyny i leptyny może poprzedzać rozwój przełyku Barretta. Ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny jest podwyższona w błonie śluzowej przełyku chorych z przełykiem Barretta zarówno w nabłonku płaskim, jak i metaplastycznym. Nabłonek płaski przełyku u chorych z BE może więc wykazywać potencjał nowotworowy.

W drugiej pracy, przy użyciu testu ELISA oceniałam stężenia adiponektyny, leptyny i rezystyny w surowicy krwi pacjentów z GERD oraz przełykiem Barretta bez/z metaplazją jelitową. Stężenie adiponektyny w surowicy było istotnie niższe, zaś leptyny - nieco wyższe w BE w porównaniu do GERD i kontroli. Poziom rezystyny był znacznie wyższy w GERD porównaniu zarówno z BE jak i kontroli. Parametry otyłości centralnej, jak obwód talii, WHR i WTR były istotnie wyższe u pacjentów z BE w porównaniu z GERD oraz z grupą kontrolną, podczas gdy BMI nie różnił się istotnie pomiędzy grupami badanymi. Pomędzy grupą pacjentów z BE bez metaplazji i grupą BE z IM nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniami adipokin w surowicy. Można wnioskować, że adipokiny może być ważne na wczesnym etapie rozwoju BE, przed wystąpieniem IM.

Nasze wyniki dodatkowo potwierdzają hipotezę o istotnej roli otyłości i adipocytokin w początkowych etapach rozwoju BE. (Mokrowiecka A, Sokolowska M, Luczak E, Dudojc M, Wieczfinska J, Kacprzak D, Wierzhniewska-Lawska A, Pawliczak R, Malecka-Panas E. Adiponectin and leptin receptors expression in Barrett's esophagus and normal squamous epithelium in relation to central obesity status. *J Physiol Pharmacol.* 2013 Apr;64(2):193-9; Mokrowiecka A, Daniel P, Jasinska A, Pietruczuk M, Pawlowski M, Szczesniak P, Orszulak-Michalak D, Malecka-Panas E. Serum adiponectin and resistin concentration and central adiposity parameters assessment in patients with Barrett's esophagus with and without intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology.* 2012 Aug 22;59(120): 2395-9).

Podsumowując, proponowane badania mogą służyć wyjaśnieniu mechanizmów uczestniczących w nowotworzeniu w przełyku, a uzyskane wyniki mogą mieć bezpośrednie zastosowanie w profilaktyce u chorych z chorobą refluksową i przełykiem Barrett'a.

Obecny postęp wiedzy owocuje lepszym ukierunkowaniem w poszukiwaniach nowych leków przeciwnowotworowych o wyższym stopniu wybiórczości działania na komórki nowotworowe niż leki stosowane obecnie. W szczególności do praktyki klinicznej zaczynają stopniowo wchodzić leki „korygujące” niektóre defekty molekularne powstające w przebiegu karcynogenezy (np. blokujące ekspresję receptora Her/neu). Określenie wskazań do stosowania leków tego typu wymaga każdorazowo prowadzenia badań na poziomie molekularnym.

Poza prowadzeniem badań naukowych w przełyku Barretta, mam bezpośredni kontakt z chorymi na tą jednostkę chorobową. W naszej Klinice zajmuję się informowaniem, nadzorem, planowaniem i kwalifikacją do leczenia. Wykonuję u tych chorych, uznaną obecnie za najlepszą na świecie, metodę ablacji zmian w obrębie przełyku Barretta energią o częstotliwości fal radiowych (RFA – radiofrequency ablation). System HALO powoduje usunięcie metaplastycznej tkanki metodą endoskopową na głębokość do 1 mm. W trakcie zabiegu możliwe jest kontrolowanie głębokości ablacji (działania fal na tkanki), przez co odsetek powikłań jest znikomy, a skuteczność metody wysoka. Technologię HALO można wykorzystywać przy bardzo zaawansowanych stadiach przełyku Barretta, a nawet we wczesnym stadium raka. Badania kliniczne prowadzone w USA i Europie dowiodły, że u 70 proc. chorych w rok po zabiegu nie stwierdzono nawrotu stanu przednowotworowego. W ostatnich światowych wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z przełykiem Barretta z dysplazją zalecane jest wykonywanie ablacji endoskopowej u wszystkich chorych z wczesnym rakiem i dużą dysplazją, chorych z małą dysplazją z czynnikami ryzyka progresji do nowotworu oraz po usunięciu wszelkich widocznych zmian metodą mukozektomii.

U honorowaniem tej pracy było zaproszenie do współautorstwa międzynarodowego artykułu podsumowującego aktualny stan wiedzy o przełyku Barretta, gdzie byłam autorem części dotyczącej leczenia tej choroby. **Martinucci I, de Bortoli N, Russo S, Bertani L, Furnari M, Mokrowiecka A, Malecka-Panas E, Savarino V, Savarino E, Marchi S. Barrett's esophagus in 2016: From pathophysiology to treatment. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016 May 6;7(2):190-206. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i2.190. Review.**

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

### **5.1 Podsumowanie dorobku naukowego:**

Punktacja została wykonana na podstawie spisu publikacji przedstawionego przez osobę zainteresowaną, przy użyciu list Impact Factor i MNiSW za rok publikacji artykułu.

#### **Łączna punktacja prac w czasopismach (z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji):**

- Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **487**, a impact factor **40,990**.
- **dr n. med. Anna Mokrowiecka** posiada w dorobku naukowym **22** prace oryginalne o łącznej wartości **464** pkt MNiSW, w tym **133** pkt jako pierwszy autor;
- impact factor prac oryginalnych wynosi w sumie **40,990**, w tym **5,174** jako pierwszy autor

#### **Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor prac umieszczonych w dysertacji:**

**6** publikacji oryginalnych o wartości **106** punktów MNiSW oraz współczynnika IF = **8,296**

Dodatkowo:

- autorstwo **14** rozdziałów;
- redakcja **1** książki.
  
- Łącznie **166** cytowań, indeks Hirscha wynosi **8**.  
(Źródło: ISI Web of Science Core Collection).
- Łącznie **233** cytowania, indeks Hirscha wynosi **9**.  
(Źródło: Scopus).

#### **5.2. Przebieg działalności naukowej**

Od IV roku studiów (1998 r.) byłam członkiem Koła Naukowego przy Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego UM w Łodzi, które prowadziłam od 1999 r.

Studia medyczne ukończyłam ze średnią ocen ponad 4,5. Kontynuowałam pracę w Klinice, początkowo jako doktorantka stacjonarnych studiów doktoranckich, a następnie jako asystent i obecnie od 2010 r. na stanowisku adiunkta Kliniki.

Tematem mojej pracy doktorskiej, której tezy obroniłam w grudniu 2006 roku, stały się badania na temat diagnostycznego i prognostycznego znaczenia przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów i przeciwciał przeciw *Saccharomyces cerevisiae* w przewlekłych chorobach zapalnych jelit.

Analiza obecności przeciwciał pANCA i ASCA, zwłaszcza w odpowiednich kombinacjach, okazała się użyteczną metodą, zarówno w rozpoznawaniu, jak i różnicowaniu podtypów nieswoistych chorób zapalnych jelit. Scharakteryzowałam profil serologiczny w tzw. nieokreślonym zapaleniu jelit, gdzie brak przeciwciał może pośrednio definiować tę jednostkę jako odrębną od wrzodziejącego zapalenia jelit i choroby Leśniowskiego-Crohna. Stwierdziłam zależność pomiędzy profilem serologicznym pANCA-/ASCA+ a postacią choroby Crohna o agresywniejszym przebiegu i niekorzystnym rokowaniu, charakteryzującą się: lokalizacją zmian głównie w jelicie cienkim, wczesnym rozpoczęciem choroby i przebytymi zabiegami chirurgicznymi. Ocena korelacji badanych przeciwciał z pewnymi cechami klinicznymi okazała się pomocna w kwalifikowaniu tych pacjentów do bardziej agresywnej terapii i ewentualnego leczenia operacyjnego. Potwierdziłam niską czułość omawianych testów, co przemawia za małą ich przydatnością w populacyjnych badaniach przesiewowych.

W rozprawie doktorskiej, wykorzystałam do grupowania pacjentów nową Klasyfikację Montrealską. Temat ten kontynuowałam w późniejszym artykule, gdzie nie stwierdziłam istotnej korelacji między obecnością pANCA/ASCA i aktywności choroby ocenioną przy użyciu skal CAI i CDAI. Ocena kliniczna przy zastosowaniu klasyfikacji montrealskiej odzwierciedla rzeczywisty stan pacjentów z CD. (Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. **The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. Hepatogastroenterology. 2010 Jul-Aug;57(101):787-93.**)

Problemy chorych na choroby zapalne jelit nadal pozostają w obszarze moich zainteresowań, jednak tym razem od strony psychosomatycznej. Kontynuuję badania jakości życia chorych na IBD, ostatnio we współpracy z prof. Aliną Borkowską z Zakładu Psychologii w Bydgoszczy, a wynikiem tych badań była prezentacja posterowa na UEG Week w Barcelonie w 2015 roku (Mokrowiecka A, Borkowska A, Malecka-Panas E. **Affective temperament traits in patients with inflammatory bowel diseases assessed by Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) and their influence on quality of life.**)

Tematyka oceny jakości życia jest ważnym kierunkiem moich badań. Poza chorobami jelit, oceniałam jakość życia chorych na chorobę refluksową przełyku, chorobę wrzodową oraz na przewlekłe zapalenie trzustki.

Podczas Kongresu EPC w 2008 r. w Łodzi prezentowałam pracę pt. „Clinical, Emotional and Social Factors Associated with Quality of Life in Chronic Pancreatitis”, która powstała w wyniku kilkuletnich badań prowadzonych we współpracy z dr C.D. Johnson'em z ośrodka w

Southampton, UK. Praca dotyczyła oceny zastosowania nowych, specyficznych testów mierzących jakość życia, nie stosowanych do tej pory w Polsce w przewlekłym zapaleniu trzustki. Praca zaowocowała publikacją w *Pancreatology* w 2010 r. i kolejną w *Medical Science Monitor* (Mokrowiecka A, Pinkowski D, Malecka-Panas E, Johnson CD. **Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(1):39-46. doi: 10.1159/000225920.** , Mokrowiecka A, Pińkowski D, Malecka-Panas E. **Assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2011 Oct;17(10):CR583-8).**

Współpracuję z zagranicznymi ośrodkami także w innych projektach, m.in. od 2012 roku w projekcie „Polsko-niemieckie konsorcjum - badania genetyczne w achalazji” oraz od 2016 roku – „Polsko-niemieckie konsorcjum dla poznania patogenezy i czynników ryzyka raka żołądka” we współpracy z dr Johannessem Schumacherem (Institute of Human Genetics, Biomedical Center, University of Bonn). Jest to unikalny międzynarodowy projekt, mający na celu zebranie jednej z najpotężniejszych światowych baz pacjentów z achalazją. Ten Biobank będzie stanowił ważne źródło dla wszystkich przyszłych badań genetycznych i funkcjonalnych. Badania mają na celu: identyfikację genetycznych czynników ryzyka achalazji, zapewnienie platformy dla badań *in vitro* i *in vivo* funkcji zidentyfikowanych genów achalazji, charakterystykę fenotypu klinicznego, włącznie z podtypami achalazji, oraz genotypowo-fenotypowych korelacji.

W badaniach zidentyfikowano insercję 8 aminokwasów na cytoplazmatycznym końcu HLA-DQB1, która jest silnym czynnikiem ryzyka achalazji w populacji Europy Środkowej, Włoszech i Hiszpanii. Zbadano, czy insercja HLA-DQB1 również podwyższa ryzyko achalazji na populacji polskiej i szwedzkiej. Wykazano silny związek insercji i achalazji w obu grupach (Polska  $p = 1,84 \times 10^{-04}$ , Szwecja  $p = 7,44 \times 10^{-05}$ ). We wszystkich pięciu europejskich populacjach razem insercja jest skorelowana z achalazją z  $p = 1,67 \times 10^{-35}$ . Ponadto zaobserwowano, że częstotliwość insercji wykazuje geoprzestrzenny gradient w kierunku północ-południe. Jest mniej powszechna w populacji północnej (około 6-7% pacjentów i 2% w grupie kontrolnej ze Szwecji i Polski) w porównaniu do populacji południowej Europy (16% u pacjentów, a 8% w grupie kontrolnej z Włoch). Badania dowiodły, że występowanie achalazji może różnić się między populacjami.

Efektom tej współpracy jest publikacja w *European Journal of Human Genetics* (Becker J, Haas S, Mokrowiecka A, et al. **The HLA-DQB1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans. *Eur J Hum Genet*. 2016 Aug;24(8):1228-31. doi: 10.1038/ejhg.2015.262.**).

Badania genetyczne przeprowadziłam także w grupie chorych z przełykiem Barretta. Zbadałam dwie mutacje egzonu 2 genu p16 (A148T and I49S) przy użyciu metody PCR-

RFLP w wycinkach pochodzących z przełyku chorych z BE bez metaplazji jelitowej (intestinal metaplasia - IM), BE z IM, BE z dysplazją oraz z EAC. Stwierdziłam tendencję wzrostową częstości badanych mutacji w powyższej sekwencji zdarzeń. Pojawienie się mutacji już w najwcześniejszych jej etapach - na poziomie przełyku Barretta bez metaplazji jelitowej (czyli metaplazji żołądkowej - obecności nabłonka walcowatego w przełyku, ale bez komórek kubkowych), może zmienić podejście do pacjentów z takim rozpoznaniem.

Do niedawna uważano, że obecność komórek kubkowych w nabłonku metaplastycznym przełyku Barretta (tzw. metaplazja jelitowa) reprezentuje zmiany przedrakowe i wykazano, że towarzyszy obecności nieprawidłowości DNA w tym obszarze. Jednakże ostatnie badania wykazały, że zmiany genetyczne występują również w metaplastycznym nabłonku przełyku bez obecności komórek kubkowych, co sugeruje możliwość ich transformacji złośliwej. Istnieją kontrowersje co do traktowania metaplazji żołądkowej jako kryterium rozpoznania BE. Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii wykluczyło konieczność znalezienia IM dla potwierdzenia rozpoznania BE.

Obecność mutacji p16 w obrębie metaplazji żołądkowej może świadczyć o istniejących zaburzeniach genetycznych jeszcze przed dającymi się zbadać zmianami morfologicznymi i może być istotnym markerem ryzyka nowotworzenia. Te obserwacje potwierdzają, że w dobie zmieniających się definicji przełyku *Barretta*, należy dokładnie monitorować także tych chorych bez rozpoznania BE, u których wykryliśmy zaburzenia molekularne. (Mokrowiecka A, Wierchniewska-Lawska A, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, Malecka-Panas E. p16 gene mutations in Barrett's esophagus in gastric metaplasia - intestinal metaplasia - dysplasia - adenocarcinoma sequence. *Adv Med Sci.* 2012 Jun 1;57(1):71-6. )

Istotnym elementem moich badań jest współpraca z prof. dr hab. Jakubem Fichną, kierownikiem Zakładu Biochemii, UM w Łodzi, w pracach nad znaczeniem endogenego układu opioidowego, kanabinoidowego i nocyceptynowego w chorobach czynnościowych oraz zapalnych jelit.

Badania dotyczą ligandów receptorów opioidowych i ich oddziaływania z receptorami zlokalizowanymi w żołądkowo-jelitowym układzie nerwowym, wpływu opioidów i kanabinoidów na funkcję układu pokarmowego w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych oraz na rozwój procesów zapalnych. Należą tu także badania nad jono- i metabotropowymi receptorami kanabinoidowymi i ich rolą w żołądkowo-jelitowym układzie nerwowym oraz interakcjami pomiędzy endokanabinoidami a aminokwasami i aminami biogennymi. W ramach opracowania nowych form terapeutycznych, badane są nowe



syntetyczne analogi opioidowe, w tym specyficzne inhibitory endogennych enzymów proteolitycznych oraz wyciągi roślinne i izolowane z nich związki pochodzenia naturalnego oraz ich półsyntetyczne pochodne.

Celem prac jest wykazanie, czy endogenne układy opioidowy i nocyceptynowy mogą być potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu chorób czynnościowych i zapalnych przewodu pokarmowego, z udziałem receptorów jonotropowych (TRPV4, *ang.* Transient Receptor Potential Vanilloid type 4), enzymu degradującego endokannabinoidy FAAH (*ang.* Fatty Acid Amide Hydrolase); wykazanie przeciwbólowego, przeciwbiegunkowego i przeciwzapalnego działania ligandów receptorów melatoninowych.

Efektom tej współpracy jest dotychczas opublikowanie 8 prac w międzynarodowych wysoko impaktowanych czasopismach:

Wykazano m.in., że agonista TRPV4, GSK1016790A, zmniejszał skurcze okrężnicy i zwiększał hamującą neurotransmisję w badaniach *in vitro*. *In vivo*, aktywacja TRPV4 zwalniała motorykę przewodu pokarmowego, m.in. poprzez redukcję NO-zależnego uwalniania Ca<sup>2+</sup> z neuronów jelitowych. Badania wskazują, że zmieniona ekspresja mRNA TRPV4 u pacjentów IBS-C może być nowym celem w leczeniu farmakologicznym chorób czynnościowych przewodu pokarmowego.

W kolejnym badaniu wykazano po raz pierwszy, że ekspresja mRNA TRPV4 zwiększa się u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Ponadto, selektywne blokowanie TRPV4 na modelu zwierzęcym zmniejsza zapalenie okrężnicy i ból z nim związany. Nasze badania wskazują, że TRPV4 może odgrywać ważną rolę w mechanizmach obrony w stanach zapalnych jelit i że TRPV4 może być atrakcyjnym celem dla przyszłego leczenia pacjentów z IBD.

**Fichna J, Poole DP, Veldhuis N, MacEachern SJ, Saur D, Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrowiecka A, Malecka-Panas E, Krajewska WM, Liedtke W, Steinhoff MS, Timmermans JP, Bunnett NW, Sharkey KA, Storr MA. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. J Mol Med (Berl). 2015 Dec;93(12):1297-309. doi: 10.1007/s00109-015-1336-5**

**Fichna J, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Malecka-Panas E, Janecka A, Krajewska WM, Storr MA. Transient Receptor Potential Vanilloid 4 blockade protects against experimental colitis in mice: a new strategy for inflammatory bowel diseases treatment? Neurogastroenterol Motil. 2012 Nov;24(11):e557-60.**

Ostatnio zwraca się uwagę na endogenne układy kanabinoidowy (ECS), który okazał się mieć znaczenie fizjologiczne i patologiczne w kontroli czynności przewodu pokarmowego. W badaniach stwierdzono, że objawy IBS korelują ze zmianami w stężeniu endokannabinoidów i kannabinoido-pochodnych kwasów tłuszczowych u pacjentów z IBS.

Zmiany te mogą częściowo wynikać ze zmniejszonej ekspresji FAAH. Odnotowane tu wyniki potwierdzają pogląd, że ECS bierze udział w patogenezie IBS i rozwoju objawów IBS.

Badano także działanie przeciwzapalne inhibitora PF-3845, który hamuje działanie hydrolazy amidu kwasów tłuszczowych (FAAH) i jego wpływ na związany z endokannabinoidami metabolizm lipidów, w doświadczalnym modelu zapalenia okrężnicy.

Wykazano, że inhibitor FAAH PF-3845 zmniejsza eksperymentalne zapalenie okrężnicy u myszy i jego działanie przeciwzapalne związane jest z zmieniającym się poziomem wybranych biolipidów (arachidonowego i pochodnych kwasu oleinowego, prostaglandyn i biolipidów zawierające glicynę w jelicie myszy). Można wnioskować, że FAAH jest obiecującym celem leczenia a biolipidy FAAH -zależne odgrywają ważną rolę w zapaleniu jelita grubego.

**Fichna J, Wood JT, Papanastasiou M, Vadivel SK, Oprocha P, Salaga M, Sobczak M, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Malecka-Panas E, Krajewska WM, Kościelniak P, Makriyannis A, Storr MA. Endocannabinoid and Cannabinoid-Like Fatty Acid Amide Levels Correlate with Pain-Related Symptoms in Patients with IBS-D and IBS-C: A Pilot Study. PLoS One. 2013 Dec 27;8(12):e85073.**

**Salaga M, Mokrowiecka A, Zakrzewski PK, Cygankiewicz A, Leishman E, Sobczak M, Zatorski H, Malecka-Panas E, Kordek R, Storr M, Krajewska WM, Bradshaw HB, Fichna J. Experimental colitis in mice is attenuated by changes in the levels of endocannabinoid metabolites induced by selective inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH). J Crohns Colitis. 2014;8(9):998-1009**

W poszukiwaniu nowej terapii anti-IBS-D badaliśmy rolę receptora nocyceptyny (NOP) w przewodzie pokarmowym. Użyto do badania silnego selektywnego agonisty NOP - SCH 221510. Agonista NOP wykazał działanie przeciwbiegunkowe i przeciwbólowe po podaniu doustnym w modelach zwierzęcych naśladujących objawy IBS-D. Badania ludzkich próbek wykazały znaczny spadek ekspresji nocyceptyny u pacjentów z IBS-D w porównaniu z osobami zdrowymi.

Badano także znaczenie działania przeciwzapalnego i antynocyceptywnego agonisty NOP, jako potencjalnej strategii terapeutycznej w leczeniu chorób zapalnych jelit. Okazało się, że ekspresja mRNA NOP jest znacznie mniejsza u pacjentów z IBD. Podawanie SCH 221510 zmniejszało zapalenie okrężnicy u myszy. Podsumowując, nasze wyniki wskazują na silne działanie przeciwzapalne i antynocyceptywne po selektywnej aktywacji receptorów NOP i sugerują, że agonista NOP SCH 221510 jest obiecującym kandydatem do przyszłego leczenia IBD jak i IBS-D.

**Fichna J, Sobczak M, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Cenac N, Salaga M, Timmermans JP, Vergnolle N, Malecka-Panas E, Krajewska WM, Storr M. Activation of the endogenous nociceptin system by selective nociceptin receptor agonist SCH 221510 produces antitransit and antinociceptive effect: a novel strategy for treatment of diarrhea-predominant IBS. Neurogastroenterol Motil. 2014, Nov;26(11):1539-50**

Sobczak M, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Salaga M, Storr M, Kordek R, Malecka-Panas E, Krajewska WM, Fichna J. Anti-inflammatory and antinociceptive action of an orally-available nociceptin receptor (NOP) agonist SCH 221510 in a mouse model of inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Mar;348(3):401-9.

W kolejnym badaniu określono wpływ P-317, nowej cyklicznej pochodnej morfoceptyny, na motorykę przewodu pokarmowego i ból brzucha na modelach mysich, naśladujących objawy zespołu jelita drażliwego z przewagą biegunki (IBS-D). Wykazano, że *in vitro*, P-317 hamuje skurcze mięśni gładkich jelita cienkiego i okrężnicy w zależności od stężenia. *In vivo*, P-317 hamuje pasaż jelitowy, wykazując silne działanie antynocyceptywne w badaniach bólu brzucha i nie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy. P-317 ma silne działanie przeciwbólowe i przeciwbiegunkowe w przewodzie pokarmowym myszy, po podaniu doustnym. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspresję mRNA MOP i KOP u pacjentów z IBS-D, P-317 jest obiecującym kandydatem do leczenia tej postaci IBS. P-317 łagodził także zapalenie okrężnicy u myszy.

Sobczak M, Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrowiecka A, Chen C, Salaga M, Malecka-Panas E, Kordek R, Krajewska WM, Fichna J. Anti-inflammatory action of a novel orally available peptide 317 in mouse models of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep.* 2014 Oct;66(5):741-50

Zielińska M, Chen C, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Salaga M, Malecka-Panas E, Właż P, Krajewska WM, Fichna J. Orally administered novel cyclic pentapeptide P-317 alleviates symptoms of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Pharm Pharmacol.* 2015 Feb;67(2):244-54.

### 5.3. Międzynarodowe lub krajowe nagrody za działalność naukową

1. Wyróżnienie na Konferencji STN WAM w 2000 r. za pracę pt. "Ocena jakości życia chorych na cukrzycę i nieswoiste choroby zapalne jelit."
2. Travel Grant na Konferencji Gastro 2009 UEGW/WCOG w Londynie za pracę pt. "Amplification of Her2/neu oncogene in reflux- Barrett's metaplasia-dysplasia- adenocarcinoma sequence in correlation to H. pylori infection".
3. Nagroda III st. Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2010 r. za pracę pt. „Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis”, opublikowaną w *Pancreatology*.
4. Wyróżnienie za prezentację pracy pt. „Ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny w nabłonku gruczołowym i nabłonku płaskim w przełyku u chorych z przełykiem Barretta w korelacji z parametrami otyłości centralnej”. XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w Krakowie 4-6.10.2012
5. Nagroda II st. Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2013 r. za cykl publikacji: "Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badań molekularnych i

immunoenzymatycznych w sekwencji GERD-przełyk Barretta-rak gruczołowy przełyku”

6. Nagroda III st. Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2013 r. za pracę pt. „Liver-intestine-cadherin is a sensitive marker of intestinal differentiation during Barrett's carcinogenesis, opublikowaną w DDS.
7. Nagroda za pracę pt. „Ocena ekspresji wybranych markerów komórek macierzystych w przełyku Barretta i w raku gruczołowym przełyku.” prezentowaną podczas XVI Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii we Wrocławiu 25-27.09.2014
8. Nagroda zespołowa I st. Rektora UM w Łodzi za osiągnięcie naukowe w 2014 r. za cykl publikacji: ”Klasyczne i nieklasyczne receptory kanabinoidowe jako nowe cele farmakologiczne terapii chorób zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego” IF=6,359

### **Praktyki zagraniczne:**

Przebywałam na stażach w 4 ośrodkach zagranicznych: w Szpitalu Meadow House w Londynie, Uniklinikum w Mainz oraz w Erlangen/Bayreuth w ramach programu Erasmus Staff Training Mobility, gdzie aktywnie uczestniczyłam w codziennej pracy klinicznej, a także istotnie poszerzyłam swoją wiedzę w zakresie gastroenterologii. Ostatnio uzyskałam grant w ramach projektu ESGE fellowship grants w Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital, w Japonii, gdzie miałam możliwość doskonalenia umiejętności endoskopowych. Brałam udział w zagranicznych kursach z dziedziny gastroenterologii oraz umiejętności prowadzenia badań naukowych, w tym dwukrotnie w Young Investigators Meeting organizacji ASNEMGE w Barcelonie w 2010 r. i we Wiedniu w 2011 r., dwukrotnie – Summer School of Gastroenterology w Pradze w 2011 i 2012 roku.

Uczestniczyłam dwukrotnie w światowym sympozjum Digestive Disease Week w San Diego w 2008 r. oraz w Chicago w 2013 r., gdzie prezentowałam wyniki prac na temat karcynogenezy raka gruczołowego przełyku w sekwencji choroba refluksowa-przełyk Barretta-rak. Podczas Kongresu Gastro 2009 UEGW/WCOG w Londynie otrzymałam Travel Grant za pracę pt. “Amplification of Her2/neu oncogene in reflux- Barrett’s metaplasia-dysplasia- adenocarcinoma sequence in correlation to *H. pylori* infection”.

- 2016r. – Japonia - **ESGE fellowship grants 2016** - Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo

- 2012r. – Niemcy - Erlangen/Bayreuth, pobyt w ramach programu **Erasmus Staff Training Mobility**
- 2000r. - Niemcy - Johannes Gutenberg Universitat Mainz Klinikum
- 1999r. - Wielka Brytania - Hospicjum Meadow House w Londynie

**Kursy:** - 2014r.- UEG Young GI Mentoring Programme, UEGW Vienna 2014

- 2013r. – EAGEN Postgraduate Course, Nantes, Francja
- 2012r. – UEG Trainee Course - Summer School of Gastroenterology, Praga, Czechy
- 2011r. – UEG Trainee Course - Summer School of Gastroenterology, Praga, Czechy
- 2011r. – Young Investigators Meeting ASNEMGE Wiedeń
- 2010r. - Young Investigators Meeting ASNEMGE Barcelona
- 2008r. - PTG 16<sup>th</sup> UEGW Vienna
- 2004r. - EAGE Postgraduate course – New developments in digestive oncology

#### **5.4. Udział w projektach badawczych**

- Od 2011 r. do 2014 r. - Kierownik grantu MNiSW dla młodych naukowców pt.: „Adipohormony a ryzyko rozwoju przełyku Barretta i raka gruczołowego przełyku związane z otyłością.”, Nr zadania badawczego 502-03/1-002-01/502-14-043 (praca habilitacyjna)
- Od 2012 r. wykonawca projektu badawczego: Polsko-niemieckie konsorcjum dla poznania patogenezy i czynników ryzyka achalazji, we współpracy z dr Johannessem Schumacherem (University of Bonn).
- Od 2015 r. . wykonawca projektu badawczego: Polsko-niemieckie konsorcjum dla poznania patogenezy i czynników ryzyka raka żołądka, we współpracy z dr Johannessem Schumacherem (University of Bonn).

#### **5.5 Wygłaszanie referatów na krajowych i zagranicznych konferencjach**

Jestem autorem lub współautorem ponad 30 doniesień zjazdowych na kongresach światowych i zjazdach krajowych, w tym kilku prezentacji ustnych:

1. Mokrowiecka A, Sokołowska M, Łuczak E, Dudojć M, Pawliczak R, Wierchniewska-Ławska A, Małecka-Panas E. Ekspresja receptorów dla adiponektyny i leptyny w nabłonku gruczołowym i nabłonku płaskim w przełyku u chorych z przełykiem

Barretta w korelacji z parametrami otyłości centralnej. XV Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w Krakowie 4-6.10.2012 – wyróżnienie.

2. Ocena ekspresji wybranych markerów komórek macierzystych w przełyku Barretta i w raku gruczołowym przełyku. Prezentacja podczas XVI Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii we Wrocławiu 25-27.09.2014 (I Nagroda)

Oraz wykładów na zaproszenie:

3. Przełyk Barretta. XIV Podkarpackie Dni Onkologiczno-Chirurgiczne w Przemyślu 2013
4. Ablacja falami radiowymi met HALO w przełyku Barretta. Łódzki Weekend Gastrologiczny 25-26.09.2015

Pełna lista doniesień zjazdowych znajduje się w spisie publikacji.

### **5.6 Udział w komitetach organizacyjnych zjazdów i konferencji naukowych**

Od wielu lat uczestniczę w działalności Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastrologicznego i organizowaniu przez Towarzystwo cyklicznych spotkań naukowych oraz zjazdów krajowych i międzynarodowych, m.in. IAP/APC w 2008 r. czy Łódzkich Weekendów Gastrologicznych (organizowanych co dwa lata).

### **5.7 Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych**

Recenzje prac m.in. w Plos One, Endoscopy

### **5.8 Działalność dydaktyczna**

- Prowadzenie zajęć ze studentami IV roku studiów Wydziału Lekarskiego oraz różnych roczników studentów studiów anglojęzycznych.
- Prowadzenie zajęć w programie Nauczanie Zintegrowane dla studentów Wydziału Lekarskiego.
- Nadzorowanie studenckich prac zaliczeniowych, przeprowadzenie egzaminu OSCE w ramach laboratoryjnego nauczania medycyny klinicznej studentów anglojęzycznych i polskich.
- Pełnienie funkcji koordynatora w programie Wirtualnej Uczelni UXP.

Przygotowanie rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy, w tym w:

- 'Zarysie Gastroenterologii' Praca zbiorowa pod redakcją prof. E. Małeckiej-Panas. Łódź 2004,
  - "Podręczniku multimedialnym opartym na zasadach EBM. Choroby Wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie" pod red. prof. A. Szczeklika
  - Podręczniku dla studentów wydziałów lekarskich, farmaceutycznych i pielęgniarskich oraz lekarzy w trakcie specjalizacji z chorób wewnętrznych, pediatrii, medycyny rodzinnej, kardiologii, diabetologii, endokrynologii, pulmonologii.
- NIEPRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH od przyczyn do praktycznych rozwiązań w 2015.

#### **5.10 Przynależność do towarzystw naukowych:**

Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

Polskie Towarzystwo Profilaktyki Chorób Nowotworowych Przewodu Pokarmowego

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

Łódź, 21.03.2017

Anna Mokrzeniec