

AUTOREFERAT

Dr n. med. Anna M. Czarnecka

Warszawa, 2017

1. Imię i nazwisko:

Anna Małgorzata Czarnecka

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

- a. 26.10.2016 – dyplom specjalista w dziedzinie: **Onkologia kliniczna**, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, PL (Ppiekun specjalizacji: Płk. dr n. med. Jan Korniluk)
- b. 06.07.2013 – dyplom studia podyplomowe **Zarządzanie innowacją w sektorze zdrowia**, Akademia Leona Koźmińskiego, Warszawa, PL
- c. 26.01.2013 – dyplom studia podyplomowe **Menedżer innowacji** (w zakresie *Pozyskiwanie i zarządzanie środkami publicznymi przeznaczonymi na innowację*), Kolegium Zarządzania i Finansów, Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Warszawa, PL
- d. 07.04.2010 – dyplom **Doktor nauk medycznych** (Dziedzina: Medycyna), Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie, Warszawa, PL
Tytuł rozprawy doktorskiej: *„Zaburzenia mitochondrialne w procesie nowotworzenia”*
(Promotor: Prof. dr hab. Ewa Bartnik)
- e. 25. 06. 2009 – dyplom **Lekarz** (Kierunek: Lekarski), I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, PL
- f. 20. 05. 2005 – dyplom **Magister** (Kierunek: Biotechnologia w systemie Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych w zakresie *biologii molekularnej*), Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski (*summa cum laude*), Warszawa, PL (Promotor: Prof. dr hab. Paweł Golik)
- g. 07. 07. 2004 – dyplom **Licencjat** (Kierunek: Biotechnologia w systemie Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych w zakresie *biologii molekularnej*), Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski (*summa cum laude*), Warszawa, PL (Promotor: Prof. dr hab. Paweł Golik)

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

- Daty 02. 2017 – obecnie
- Nazwa i adres pracodawcy **Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej Curie ,
Warszawa**
- Miejsce wykonywanej pracy Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
 - Stanowisko *Starszy asystent*
 - Obowiązki Leczenie w zakresie specjalizacji onkologia kliniczna
Realizacja badań klinicznych

- Daty 07. 2013 – obecnie
- Nazwa i adres pracodawcy **Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa**
- Miejsce wykonywanej pracy Klinika Onkologii - Oddział Męski
Klinika Onkologii - Laboratorium Onkologii Molekularnej
 - Stanowisko *Asystent naukowy*
 - Obowiązki Szkolenie i leczenie w zakresie specjalizacji onkologia kliniczna
Projektowanie i realizacja badań naukowych
Zarządzanie projektami i grupą badawczą

- Daty 12. 2009 – 06.2013
- Nazwa i adres pracodawcy **Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa**
- Miejsce wykonywanej pracy Klinika Onkologii - Oddział Męski
Klinika Onkologii - Laboratorium Onkologii Molekularnej
 - Stanowisko *Młodszy asystent*
 - Obowiązki Projektowanie i realizacja badań naukowych
Szkolenie w zakresie specjalizacji onkologia kliniczna (od 02.2011)
Zarządzanie projektami

- Daty 10. 2009 – 11. 2010
- Nazwa i adres pracodawcy **Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa**
- Miejsce wykonywanej pracy Kliniki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 - Stanowisko *Lekarz stażysta*
 - Obowiązki Wykonywanie zabiegów diagnostycznych i leczniczych

4. Zatrudnienie w innych jednostkach

- a. Nie dotyczy

5. Wskazane osiągnięcia wynikające 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:

**KLINICZNE I MOLEKULARNE MARKERY SKUTECZNOŚCI
LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO
INHIBITORAMI KINAZ TYROZYNOWYCH**

- b. Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 prac badawczych, w tym 2 prac klinicznych oraz 3 pracach z zakresu onkologii molekularnej:

Sumaryczny impact factor (IF) = 12.631

Suma punktów MNiSzW = 130

- c. Publikacje (autorzy, tytuły, rok wydania, nazwa wydawnictwa) cyklu:

Dane	Artykuł	IF	MNiSzW
Autorzy	A.M. Czarnecka , M. Kawecki, F. Lian, J. Korniluk, C. Szczylik	2,129	25
Tytuł	Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience.		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2015; 11 (16):2267-2282. DOI: 10.2217/fon.15.112		
Udział	Mój udział polegał na wyborze tematyki pracy, opracowaniu koncepcji i planu pracy, analizie literatury, współprowadzeniu leczenia chorych, analizie i interpretacji danych leczenia, opracowaniu Tabeli nr 4, korekcje Tabel nr 1, 2 i 3, analizie statystycznej, analizie czasu do progresji choroby		

	i czasie przeżycia całkowitego, opracowaniu planu i edycji manuskryptu, opracowaniu drugiej i ostatecznej wersji manuskryptu, odpowiedzi na recenzje, zatwierdzeniu i przesłaniu do redakcji ostatecznej wersji manuskryptu do redakcji. Mój udział w pracy szacuję na 35%.		
Autorzy	A.M. Czarnecka , W. Solarek, A. Kornakiewicz, C. Szczylik		
Tytuł	Tyrosine kinase inhibitors target cancer stem cells in renal cell cancer.		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Reports. 2016; 35 (3):1433-1442. DOI: 10.3892/or.2015.4514		
Udział	Mój udział polegał na przygotowaniu aplikacji grantu finansującego badania, opracowanie i optymalizacja metodyki i metodologii projektu, zaplanowaniu tematu, zakresu i przebiegu eksperymentów, w tym wyborze i zamówieniu linii komórkowych i odczynników - leki, pożywki, metody pomiaru toksyczności TKI, żywotności i wielkości kolonii komórek RCC; hodowli komórek, analizie danych, opracowaniu planu manuskryptu, przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu wraz z rycinami, analizie literatury, odpowiedzi na recenzje, zatwierdzeniu i przesłaniu do redakcji ostatecznej wersji manuskryptu do redakcji. Mój udział w pracy szacuję na 55%.	2,486	20
Autorzy	A.M. Czarnecka , D. Matak, Ł. Szymański, K.H. Czarnecka, S. Lewicki, R. Zdanowski, E. Brzezińska-Lasota, C. Szczylik		
Tytuł	Triiodothyronine regulates cell growth and survival in renal cell cancer.		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	International Journal of Oncology. 2016; 49 (4):1666-1678. DOI: 10.3892/ijo.2016.3668		
Udział	Mój udział polegał na przygotowaniu wniosku grantowego finansującego badania i pozyskaniu finansowania, kierowaniu projektem badawczym (Juventus PLUS), nadzorze metodycznym i metodologicznym nad pracą, zaplanowaniu tematu, zakresu i przebiegu eksperymentów, wyborze i zamówieniu odczynników – linii komórkowych, pożywek, surowic i zestawów do oceny toksyczności; koordynacji pracy zespołu, opracowaniu planu doświadczeń, opracowaniu planu manuskryptu, przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu wraz z rycinami, analizie i interpretacji danych, analizie literatury, odpowiedzi	3,097	25

	na uwagi recenzentów, zatwierdzeniu i przesłaniu ostatecznej wersji manuskryptu do druku. Mój udział w pracy szacuję na 39 %.		
Autorzy	M.I. Khan, A.M. Czarnecka , S. Lewicki, I. Helbrecht, K.K. Brodaczevska, I. Koch, R. Zdanowski, M. Król, C. Szczylik		
Tytuł	Comparative Gene Expression Profiling of Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma Stem Cell-Like Cancer Cells		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	PLoS ONE. 2016; 11 (11):e0165718. DOI: 10.1371/journal.pone.0165718	2,806	35
Udział	Mój udział polegał na przygotowaniu wniosku grantowego finansującego badania, nadzorze metodycznym i metodologicznym nad pracą, zaplanowaniu tematu, zakresu i przebiegu eksperymentów, wyborze odczynników, koordynacji pracy zespołu, opracowaniu planu doświadczeń, opracowaniu planu i edycji manuskryptu, analizie i interpretacji danych, analizie literatury, współprzygotowaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział w pracy szacuję na 15 %.		
Autorzy	A.M. Czarnecka , P. Sobczuk, J. Korniluk, M. Spychalska, K. Bogusz, A. Owczarek, A. Brodziak, D. Labochka, B. Moszczuk, C. Szczylik		
Tytuł	Long-term response to sunitinib-everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma.		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2017; 13 (1):31-49. DOI: 10.2217/fon-2016-0355		
Udział	Mój udział polegał na leczeniu chorych, nadzorze metodycznym i metodologicznym nad pracą, wyborze metod analizy statystycznej, koordynacji pracy zespołu, opracowaniu planu publikacji, przygotowaniu pierwszej i ostatecznej wersji manuskryptu wraz z rycinami i tabelami, analizie i interpretacji danych, czasu do progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego, analizie literatury, odpowiedzi na uwagi recenzentów, zatwierdzeniu i przesłaniu ostatecznej wersji manuskryptu do druku oraz współprzygotowaniu wniosku projektu statutowego finansującego publikację badania i przesłaniu ostatecznej wersji manuskryptu do druku. Mój udział w pracy szacuję na 35 %.	2,131	25

- d. Opis celów badania wraz z wynikami wylistowanych prac cyklu oraz z opisem ich potencjalnej aplikacji:

1. Wstęp

1.1. BIEŻĄCE MOŻLIWOŚCI LECZENIA RAKA NERKI

Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma* - RCC), w tym jego najczęstszy podtyp histologiczny rak jasnonomórkowy (*clear cell renal cell carcinoma* - ccRCC), jest nowotoworem chemio- i radioopornym. Klasyczne leczenie cytokinami interferonem alfa-2a lub interleukiną 2 (IFN α -2a/IL-2) przynosi korzyści tylko wybranym grupom pacjentów (w dobrym stanie ogólnym i bez negatywnych czynników rokowniczych, z przerzutami ograniczonymi do płuc), a związane jest z istotnymi działaniami niepożądanymi podczas terapii. Od roku 2005 badania kliniczne III fazy potwierdziły skuteczność terapii celowanych porównanych z klasyczną terapią (IFN), w tym najlepszą opieką objawową (*best supportive care* – BSC). Obecnie zarejestrowane na świecie leki przeciwko RCC działają w mechanizmach (I) hamowania angiogenezy przez blokowanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) [bewacyzumab] lub receptora VEGF [sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib]; lub (II) regulację wzrostu, podziałów i metabolizmu poprzez hamowanie kinazy ssaczego celu rapamycyny (*mammalian target of rapamycin* - mTOR) [temsyrolimus, ewerolimus] (Mulders 2009, **Czarnecka, Kornakiewicz et al. 2015**, Escudier, Porta et al. 2016), jak również (III) jako immunoterapia drugiej generacji – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych [niwolumab] (Escudier, Porta et al. 2016). Sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib i kabozantynib to małowcząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinase inhibitors* - TKI). Jabłczan sunitynibu (Sutent™, SU11248) wciąż stanowi złoty standard leczenia I linii chorych na ccRCC o rokowaniu dobrym i średnim (**Czarnecka, Szczylik et al. 2014**), i wykazuje aktywność zarówno w standardowej dawce i schemacie (50 mg dziennie; 4 tygodnie na leku i 2 tygodnie przerwy), jak również w dawkowaniu ciągłym i podaży przerywanej (**Czarnecka 2017**).

Sunitynib to inhibitor wielokinazowy wykazujący działanie antyangiogenne jaki i bezpośrednie cytotoksyczne na komórki nowotworu (Huang, Ding et al. 2008, Xin, Zhang et al. 2009, Huang, Ding et al. 2010). W badaniu randomizowanym III fazy pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (*metastatic renal cell carcinoma* - mRCC) leczeni w I linii sunitynibem osiągnęli istotnie dłuższy czas wolny od progresji (*progression-free survival* - PFS) w porównaniu z chorymi leczonymi interferonem alfa-2a (IFN α -2a). W kolejnych badaniach wykazano także aktywność sunitynibu u chorych w kolejnych liniach leczenia, z histologią inną niż rak jasnokomórkowy, z przerzutami do mózgu, w stanie ogólnym ocenionym w skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) >1 (**Czarnecka, Sobczuk et**

al. 2014, Gore, Szczylik et al. 2015). Typowe działania niepożądane występujące podczas leczenia sunitynibem to neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, biegunki, zapalenie błony śluzowej żołądka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, niedoczynność tarczycy i nadciśnienie. Wskazywano, że nadciśnienie oraz niedoczynność tarczycy rozwijające się podczas leczenia mogą być markerami skuteczności terapii (Czarnecka, Sobczuk et al. 2013, Czarnecka, Szczylik et al. 2014). Sunitynib będący standardem leczenia chorych z mRCC, był głównym związkiem małocząsteczkowym badanym w serii przedstawianych przeze mnie prac. Kliniczne i molekularne markery skuteczności sunitynibu (i innych TKI) i molekularna patofizjologia RCC były analizowane celem opisanie i wyjaśnienia molekularnych podstaw klinicznie obserwowanych zjawisk.

1.2. CHARAKTERYSTYKA KOMÓREK MACIERZYSTYCH RAKA NERKI

Coraz więcej danych wskazuje, iż nowotwór rozwija się z małej subpopulacji komórek określanych komórkami macierzystymi nowotworu (*cancer stem cells* - CSCs). Zgodnie z aktualną definicją wg konsensusu przyjętego przez Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Rakiem (*American Association for Cancer Research* - AACR) CSCs to komórki pluripotencjalne posiadające zdolność do samoodnowy/samoodtwarzania, wielokierunkowego różnicowania w pozostałe podtypy komórek guza, odtwarzania masy guza i inicjacji wzrostu przeszczepialnych guzów (w modelu ksenograftów u myszy bezgranicznych) (Clarke, Dick et al. 2006). Wskazuje się, że CSCs są odpowiedzialne nie tylko za rozwój nowotworu, ale także za nawroty choroby, progresję, agresywny przebieg choroby, rozwój przerzutów oraz oporność na chemio- i radioterapię. Od czasu pierwszego odkrycia komórek macierzystych nowotworu w ostrej białaczce szpikowej (*acute myeloid leukemia* - AML) przez Dominique Bonnet i Johna E. Dicka (Bonnet, Dick 1997), do dnia dzisiejszego komórki macierzyste wyizolowano z guzów litych, zarówno ze świeżych tkanek jak i linii komórkowych glejaka wielopostaciowego, raka piersi czy jelita grubego (Khan, Czarnecka et al. 2015, Matak, Szymanski et al. 2015). Spośród guzów nerki komórki CSCs wyizolowano i scharakteryzowano w guzach Wilmsa (Pode-Shakked, Metsuyanin et al. 2009). Kompleksowa analiza panelu linii komórkowych NCI-60 (*National Cancer Institute*, USA) wykazała, iż nadekspresja markerów powierzchniowych - antygenów różnicowania komórkowego (*cluster of differentiation* - CD) - CD15, CD24, CD44, CD133, CD166, CD326, PgP oraz aktywność dehydrogenazy aldehydowej (E.C. 1.2.1.3) może być charakterystyczna dla CSCs (Stuelten, Mertins et al. 2010). Obecność komórek CSCs została udowodniona w raku nerkowokomórkowym, w tym raku jasnokomórkowym, a liczba tych komórek wahała się w zakresie 5.9% +/- 0.9% całkowitej populacji komórek guza (Bussolati, Bruno et al. 2008, Oates, Grey et al. 2009, Czarnecka, Solarek 2012). W pierwszych publikacjach komórki ekspresyjące na powierzchni markery

CD105 (Bussolati, Bruno et al. 2008) oraz CD133 (Bruno, Bussolati et al. 2006) zostały opisane przez autorów odpowiednio jako komórki inicjujące wzrost guza (*RCC tumor initiating cells* - RCC-TICs) i angiogenezę - komórki progenitorowe guza (*tumor progenitor cells*) (Bruno, Bussolati et al. 2006, Bussolati, Brossa et al. 2011, **Khan, Czarnecka et al. 2014, Matak, Szymanski et al. 2015**). Ekspresja ww. antygenów różnicowania komórkowego umożliwia identyfikację i izolację subpopulacji komórek macierzystych raka nerki z guzów pierwotnych i przerzutowych RCC oraz wybranych linii komórkowych (**Matak, Szymanski et al. 2015, Matak, Brodaczevska et al. 2017**). Możliwe jest także pozyskanie hodowli pierwotnych komórek RCC-CSC (CellSystems Biotechnologie Vertrieb GmbH, Germany; Celprogen, Inc. USA) izolowanych z guzów uzyskanych podczas nefrektomii (**Matak, Szymanski et al. 2013, Khan, Czarnecka et al. 2015**).

CSCs mogą zostać zidentyfikowane funkcjonalnie (w hodowli 3D/w hodowli w hipoksji) lub izolowane z wykorzystaniem cytometrii przepływowej (*fluorescence activated cell sorting* - FACS) na podstawie ekspresji ww. białek powierzchniowych (**Bielecka, Maliszewska-Olejniczak et al. 2017**). Charakterystyka CSCs może zostać potwierdzona poprzez seryjny wzrost guzów u myszy bezgranicznych (*non-obese diabetic / severe combined immunodeficiency mice* - NOD/SCID) (Bussolati, Bruno et al. 2008, Pode-Shakked, Shukrun et al. 2013). Przed publikacją naszych badań komórki RCC-CSCs były izolowane: z guzów z nefrektomii (guzy pierwotne) jako komórki inicjujące wzrost guza CD105+ (Bussolati, Bruno et al. 2008), z linii komórkowej embrionalnej nerki 293T – jako komórki ALDH1+/CD44+ (Debeb, Zhang et al. 2010, Ueda, Ogasawara et al. 2013); z linii komórkowych RCC ACHN I KRC/Y – jako komórki ALDH1+ (Ueda, Ogasawara et al. 2013); z linii RCC-26, RCC-53 – jako komórki CXCR4+ (Gassenmaier, Chen et al. 2013). Komórki RCC-CSCs izolowano na podstawie ekspresji markerów powierzchniowych, ale także na podstawie cechy wypompowywania barwnika, gdzie komórki te określane są jako populacja boczna (*side population* - SP). Komórki SP izolowano w RCC z wykorzystaniem barwnika Hoechst 33342 – z guzów pierwotnych (po nefrektomii) oraz linii komórkowych ACHN i 769P (Oates, Grey et al. 2009, Nishizawa, Hirohashi et al. 2012, Huang, Huang et al. 2013, Ueda, Ogasawara et al. 2013) oraz rodaminy 123 – z linii komórkowej 786-O (Lu, Cui et al. 2013); i w końcu na podstawie charakterystycznego widma w spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (*radiation-Fourier transform infrared spectroscopy* - SR-FTIR) (Hughes, Liew et al. 2010). W ostatnim czasie RCC-CSCs izolowano także z ksenograftów RCC – guzów rosnących w rezultacie bezpośredniego heteroprzeszczepu ludzkich tkanek nowotworowych do myszy (Hasmim, Bruno et al. 2016). W naszych badaniach wykorzystywaliśmy różne metody izolacji RCC-CSCs, obejmujące zarówno izolację z hodowli pierwotnych (**Czarnecka, Solarek et al. 2016**), sortowanie oparte na ekspresji markera CD105 (**Khan, Debski et al. 2016**) oraz hodowlę komórek w warunkach 3D (**Matak, Brodaczevska et al. 2017**). Metodologią badania linii komórkowych RCC wraz z kryteriami

selekcji linii komórkowych do badania podsumowaliśmy jako zestaw zaleceń do dalszych badań (**Khan, Czarnecka et al. 2016**).

Metody izolacji i charakterystyka komórek RCC-CSCs były przeze nas rozwijane w projektach **‘Charakterystyka komórek macierzystych raka jasnokomórkowego nerki’** dotacja statutowa – środki z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego No 101/WIM (03.01.2011-30.12.2013), **‘Stężenie tlenu jako regulator podziałów i przeżywalności komórek macierzystych raka jasnokomórkowego nerki’** finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki Opus1 No 2011/01/B/NZ5/02822 (06.12.2011-05.12.2014), **‘Hodowle biomimiczne jako innowacyjne narzędzie przedklinicznego testowania nowych leków’** Lider/031/625/L-4/12/NCBR/2013 finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (01.01.2014-31.12.2016) i są nadal doskonalone w projektach trwających **‘Optymalizacja warunków izolacji oraz hodowli różnych subpopulacji jasnokomórkowego raka nerki z ognisk przerzutowych tkanki kostnej oraz płuc’** dotacji statutowej z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego No 347/WIM (01.01.2015-31.12.2017), a także doskonalone w projekcie konsorcyjnym **‘Identyfikacja nowych markerów komórek macierzystych raka jasnokomórkowego nerki – badania w modelu mysim przy użyciu technik obrazowania molekularnego’** finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki Opus7 No 2014/13/B/NZ1/04010 (10.03.2015-09.03.2018).

1.3. WPŁYW KOMÓREK MACIERZYSTYCH RAKA NERKI NA JEGO LECZENIE

Dotychczas wskazywano, iż komórki macierzyste mogą być odpowiedzialne za niepowodzenie leczenia wszystkich linii. Komórki CSCs są chemio- oraz radio-oporne i odpowiadają za wznowę choroby nowotworowej. Badania opisujące patofizjologiczne znaczenie komórek CSCs dla wznowy choroby opublikowano w pierwszej kolejności w białaczkach (Becker, Jordan 2011), a następnie w guzach litych, takich jak rak jelita grubego, rak wątrobowokomórkowy (HCC), rak trzustki i glejak wielopostaciowy (Adhikari, Agarwal et al. 2011). Aby zdefiniować aktualny stan wiedzy o mechanizmach lekooporności RCC i roli komórek CSCs w tym procesie, przeanalizowaliśmy kompleksowo dane dla oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych (**Bielecka, Czarnecka et al. 2014, Buczek, Escudier et al. 2014, Czarnecka, Bielecka et al. 2015**), jak i inhibitorów kinazy mTOR (**Kornakiewicz, Solarek et al. 2014**). Analizy te potwierdziły brak danych klinicznych dla udziału CSCs w oporności na terapie RCC. Zaproponowaliśmy komórki RCC-CSCs jako potencjalne cele lekowe, w tym terapii spersonalizowanej (**Czarnecka, Szczylik 2013, Bielecka, Czarnecka et al. 2014**). Badania nad rolą RCC-CSCs w progresji i wznowie RCC nie były wcześniej prowadzone. W innych typach nowotworów CSCs są obiektem badań farmakogenomicznych oraz badań nakierowanych na rozwój terapii celowanych anty-CSC (Crea, Duhagon et al. 2011), podczas gdy RCC-CSCs nie były wcześniej analizowane jako markery RCC

predykcyjne, prognostyczne czy diagnostyczne (Czarnecka, Kornakiewicz et al. 2014, Czarnecka, Kukwa et al. 2014, Matak, Szymanski et al. 2015, Cheng, Yang et al. 2016). Przed publikacją naszych badań odpowiedź komórek RCC-CSC na inhibitory kinaz (TKI/mTOR) nie była dotychczas opisana, jak również nie opracowano wcześniej właściwego modelu hodowli komórkowych umożliwiających stabilną hodowlę komórek RCC-CSCs do testowania leków (Czarnecka, Szczylik 2013, Bielecka, Maliszewska-Olejniczak et al. 2017). Na podstawie naszych badań dokonaliśmy zgłoszenia patentowego wynalazku pt. „Sposób testowania leku przeciw rakowi nerkowokomórkowemu”, który został zgłoszony do Urzędu Patentowego RP 28 grudnia 2016 pod numerem P.420002.

Aktywność inhibitorów kinaz tyrozynowych na komórki RCC-CSCs była przez nas badana w projektach „**Profile ekspresji genów komórek macierzystych raka jasnokomórkowego nerki w modelu mikrośrodowiskowej inwazji nowotworu**” Fundacji na rzecz Nauki Polskiej TEAM 6/2010 (01.05.2011-31.07.2015), „**Hodowle biomimiczne jako innowacyjne narzędzie przedklinicznego testowania nowych leków**” Lider/031/625/L-4/12/NCBR/2013 finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (01.01.2014-31.12.2016), a także „**Ocena klinicznie relewantnego stężenia inhibitorów kinaz tyrozynowych i innych parametrów w badaniach in vitro nad lekoopornością w raku jasnokomórkowym nerki**” w ramach dotacji ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego No 359/WIM (02.01.2015-31.03.2016).

Analizowaliśmy interakcje pomiędzy wpływem TKI i innych związków (małych cząsteczek i hormonów) na komórki RCC, w tym komórki RCC-CSCs w projekcie „**Analiza funkcjonalna udziału receptora hormonów tarczycy $\beta 1$ w komórkach raka jasnokomórkowego nerki**” finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego JUVENTUS PLUS No 275/2012 (03.04.2012-02.04.2014), „**Udział insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu w rozwoju i progresji raka jasnokomórkowego nerki**” UMO-2012/05/D/NZ5/01844 finansowany przez Narodowe Centrum (18.03.2013-17.04.2016), a kontynuujemy w projekcie „**Ocena molekularna wpływu sartanów na komórki raka jasnokomórkowego nerki podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych**” w projekcie statutowym No 355/WIM finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (11.01.2015-31.12.2017). Finalnie założenia naszych badań zostały opisane w monografii „**Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia**” Termedia, Poznań 2017, ISBN 978-83-7988-185-7).

2. Wyniki

2.1. CHARAKTERYSTYKA NOWOTWOROWYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Możliwe jest izolowanie subpopulacji komórek macierzystych RCC z linii komórkowych, zarówno ustalonych z guzów pierwotnych, jak i przerzutowych. Subpopulacja CD105+ jest liczniejsza w liniach RCC założonych z materiału pozyskanego z guzów przerzutowych (ACHN i Caki-1) niż z guzów pierwotnych (769-P, 786-O, Caki-2, RCC-6, SMKT-R2, SMKT-R3), w tym zarówno w liniach z mutacją genu supresorowego von Hippel–Lindau (*VHL*), jak i bez mutacji. Komórki CD105+ stanowią 0,18% do $4.20 \pm 0.30\%$ całkowitej ilości komórek, zależnie od linii. W porównaniu z liniami RCC z guzów nerki, linie komórkowe z guzów przerzutowych wykazują wyższą ekspresję genów związanych z macierzystością takich jak białko wiążące sekwencję oktamerową 4 (*octamer-binding transcription factor 4 - Oct-4*) oraz czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję genów Hox (*Homeobox Transcription Factor Nanog - Nanog*). Ponadto linie komórkowe założone ze zmian przerzutowych (ACHN/Caki-1) mają wyższy potencjał tworzenia kolonii (*colony forming unit - CFU*), gdzie pojedyncza komórka macierzysta jest jednostką zdolną proliferacji i tworzenia kolonii. Wyizolowane komórki CD105+ ekspresyjnie różnicują się od komórek różnicowania komórkowego typowe dla mezenchymalnych komórek macierzystych (*mesenchymal stem cells - MSC*) - CD90, CD73, CD44, CD146, a także wykazują nadekspresję aktywnej fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase - ALP*), ale nie ekspresyjnie CD24 i markerów linii hematopoetycznej CD34, CD11b, CD19, CD45, ani antygenów głównego układu zgodności tkankowej klasy II locus DR (*Human Leukocyte Antigen - antigen D Related - HLA-DR*). Ekspresja CD105+ jest hamowana przez warunki różnicujące (z >99% do 50% po 5 dniach). Komórki CD105+ rosną tworząc nieprzylegające struktury 3D kształtu kiści winogron w czasie wzrostu w wiszącej kropli (*hanging drop assay*). W porównaniu do zdrowych komórek kanalika bliższego nerki (z których powstaje RCC), w komórkach CD105+ ekspresja 1411 genów jest deregulowana na poziomie transkryptomu. Ścieżki sygnałowe: transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor beta - TGF-β*), białka sekrecyjnego typu wiggless/β-kateniny (*Wiggless-type MMTV integration site family/Cadherin-Associated Protein Beta 1 - β-catenin - Wnt/CTNNB*), przejścia nabłonkowo – mezenchymalnego (*epithelial-mesenchymal transition - EMT*), kinazy białkowej serynowo-treoninowa szlaku MAPK, oddziałującej z białkami z rodziny Ras tzw. białka 1 związanego z czynnikiem Ras (*GTPase Ras-Related Protein-1 - Rap1*), kinazy fosfotydylo-3-inozytolu/serynowo-treoninowej kinazy białkowej B (PI3K-Akt), oraz kinazy Salvador/Warts/Hippo (*hippopotamus - like phenotype kinase - SWH*) ulegają deregulacji w komórkach

CD105+. Analiza funkcji komórkowych zaburzonych w komórkach CD105+ wykazała iż w komórkach izolowanych z linii przerzutowej deregulacji ulegają aktywność transporterów transbłonowych aminokwasów, węglowodanów i lipidów, wiązanie antygenów, wiązanie jonów wapniowych i wiązania fosfolipidów zależne od wapnia; podczas gdy ogólnie dla komórek CD105+ charakterystyczna jest zaburzenie funkcji przeciwutleniaczy, deaminaz, helikaz, hydrolaz, izomeraz, ligazy, regulatorów kanałów błonowych, czynników transkrypcyjnych i regulatorów translacji. Ścieżki sygnałowe deregulowane w komórkach CD105+ to także ścieżki związane z diapedezą (*leukocyte extravasation*), przekazywaniem sygnału od interleukiny 6 i 12 (IL-6/IL-12), a także kinazy związanej z integrzynami (*integrin-linked kinase* - ILK) oraz hamowania metalproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloprotease* - MMP). W końcu analiza regulacji ekspresji genów wykazała iż nadzrędnymi czynnikami regulującymi funkcje komórek CD105+ są nadekspresjonowane transformujący czynnik wzrostu beta 1 (*transforming growth factor beta 1* - TGFβ1) i receptor naskórkowego czynnika wzrostu o funkcji kinazy tyrozynowej 2 (*receptor tyrosine-protein kinase erbB-2* - ERBB2 - HER2/neu), oraz ulegający represji czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor – TNF), co opisaliśmy w pracy:

M.I. Khan, **A.M. Czarnecka**, S. Lewicki, I. Helbrecht, K. Brodaczevska, I. Koch, R. Zdanowski, M. Król,
C. Szczylik.

[Comparative Gene Expression Profiling of Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma Stem Cell-Like Cancer Cells.](#)

PLoS One. 2016; 11 (11):e0165718.

DOI: 10.1371/journal.pone.0165718.

2.2. CELE DZIAŁANIA INHIBITORÓW KINAZ TYROZYNOWYCH

Sunitynib jest inhibitorem receptorów czynników wzrostu takich jak receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 1-3 (*vascular endothelial growth factor receptor* - VEGF-R; typ 1-3), receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa i beta (*platelet-derived growth factor receptor* - PDGF-R; α i β), receptora czynnika komórek macierzystych (*stem-cell factor receptor* - SCFR, c-kit – CD117), receptora kinazy płodowej wątroby 3 (*fetal liver tyrosine kinase receptor 3* - FLT-3 – CD135), oraz kinazy proto-onkogenu RET (*rearranged during transfection* - RET). W patologii RCC istotne znaczenie kliniczne ma inaktywacja genu *VHL* na skutek delecji, mutacji, lub metylacji stwierdzana u większości pacjentów z ccRCC. Inaktywacja tego genu prowadzi do zwiększenia ekspresji genów odpowiedzi na niedotlenienie (hipoksję), w tym genów czynników *VEGF* i *PDGF*, co przyczynia się do promowania angiogenezy guza i jego wzrostu. Badania celi molekularnych *in vitro* wykazały, że sunitynib wpływa na zahamowanie fosforylacji docelowych receptorów o aktywności kinazy

tyrozynowej (*receptor tyrosine kinases* - RTKs) ekspresowanych przez komórki nowotworowe (w tym RCC) (Buczek, Escudier et al. 2014, Czarnecka, Szczylik et al. 2014, Myszczyzyn, Czarnecka et al. 2015). Badana w modelu myszy bezgranicznych (ksenorafty) wykazały, iż właściwości przeciwnowotworowe SU11248 są pochodną zahamowania angiogenezy, hamowania podziałów komórkowych komórek nowotworowych, regresji guzów i spowolnienia wzrostu guzów powstałych z wszczepienia komórek zarówno raka jasnokomórkowego (ccRCC - 786-O) (Patyna, Laird et al. 2006) i brodawkowego (pRCC - KCI-18) raka nerki (Hillman, Singh-Gupta et al. 2009). *In vivo* komórki RCC wydzielają VEGF, podczas gdy komórki naczyń nadekspresyjną na swojej powierzchni receptory dla VEGF, zwłaszcza VEGFR-1 i VEGFR-2. Receptor VEGFR-2 jest wyrażany przez komórki endotelialne, podczas gdy PDGFR przez perycyty zapewniające strukturalną podporę dla komórek śródbłonna (Osusky, Hallahan et al. 2004, Rini, Small 2005, Rini, Sosman et al. 2005), i to obie grupy komórek są celem inhibicji VEGFR/PDGR. Sunitynib hamuje wzrost guzów przede wszystkim poprzez działanie antyangiogenne, w tym poprzez hamowanie proliferacji i migracji komórek endotelialnych (Huang, Ding et al. 2010, Buczek, Escudier et al. 2014, Kaminska, Szczylik et al. 2015). Nasze badania wskazują iż dodatkowym mechanizmem działania sunitynibu (oraz innych TKI) jest wpływ na komórki macierzyste RCC. Zjawisko to zostało przez nas potwierdzone i opisane w pracy:

A.M. Czarnecka, W. Solarek, A. Kornakiewicz, C. Szczylik

[Tyrosine kinase inhibitors target cancer stem cells in renal cell cancer.](#)

Oncology Reports. 2015;35 (3):1433-1442

DOI: 10.3892/or.2015.4514

Komórki RCC-CSCs to komórki wolno-dzielące się, w porównaniu do komórek zróżnicowanych guza RCC, a wszystkie badane inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafenib, aksytynib) bezpośrednio wpływają na komórki RCC-CSCs. TKI hamują proliferację komórek RCC-CSCs, a efekt ten zależy od stężenia leku w pożywce/surowicy. Sunitynib wykazuje wyższą aktywność wobec RCC-CSCs niż aksytynib. W warunkach niedotlenienia (hipoksji), aktywność sunitynibu oraz pozostałych TKI jest obniżona, a najwyższa aktywność anty-proliferacyjna jest stwierdzana dla sorafenibu. Jednoczesne ograniczenie aktywności anty-proliferacyjnej sunitynibu i wzrost prędkości podziałów komórkowych RCC-CSC w warunkach hipoksji narastają w czasie ekspozycji na hipoksję. Aktywność antyproliferacyjna sunitynibu jest niższa w warunkach hipoksji, oraz modyfikowana przez interakcje międzykomórkowe w sferach komórek nowotworowych. W podsumowaniu, aktywność antyproliferacyjna TKI jest niższa w warunkach hipoksji i w strukturach 3D, które stanowią surogaty warunków wewnątrz guza *in vivo*. Zależności te nie były wcześniej opisane.

2.3. EFEKTYWNOŚĆ LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Efektywność leczenia sunitynibem (w schemacie 4/2) była oceniana w badaniu III fazy (NCT00098657 i NCT00083889) porównującym SU011248 z IFN- α w pierwszej linii leczenia pacjentów mRCC. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a drugorzędowe punkty końcowe objęły odsetek obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* - ORR), czas przeżycia całkowitego (*Overall Survival* - OS), czas do wystąpienia progresji (*Time to Tumor Progression* - TTP) oraz czas trwania odpowiedzi (*Duration of Response* - DR). W badaniu zrekrutowano 750 pacjentów, z 375 pacjentami w każdej z grup badanych. Mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 11 miesięcy (*hazard ratio* - HR=0,42, P<0,001). Leczenie sunitynibem pozwoliło na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 31% chorych (P<0,001) (Motzer, Hutson et al. 2007). Mediana OS wyniosła 26,4 miesiąca (HR=0,821, P=0,013) (Motzer, Hutson et al. 2009). We wszystkich grupach prognostycznych (stratyfikowanych zgodnie z kryteriami Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - MSKCC), mediana PFS była dłuższa niż dla leczonych IFN- α , co podkreśla skuteczność leczenia sunitynibem niezależnie od wyjściowego stanu pacjenta i posiadanego statusu czynników prognostycznych. Działaniami niepożądanymi (*adverse events* AE) związanymi z leczeniem IFN- α były: zmęczenie, gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe, i objawy grypo-podobne. W grupie leczonej sunitynibem AEs 3 stopnia wg. powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, - CTCAE) objęły: biegunki (5%), wymioty (4%), nadciśnienie (8%), zespół ręka-stopa (*hand-foot syndrome* - HFS) (5%) i zmęczenie (7%) (Motzer, Hutson et al. 2007). Dane o skuteczności leczenia sunitynibem poza badaniami klinicznymi były ograniczone, a dane dla rutynowej praktyki klinicznej – rozumiane jako m.in. uzyskiwany OS lub PFS - mogą odbiegać z uwagi na inną charakterystykę pacjentów rozpoczynających leczenie (np. wiek, choroby towarzyszące i in.) i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) (Czarnecka, Sobczuk et al. 2013, Kim 2013). Efektywność leczenia sunitynibem w warunkach rutynowej praktyki klinicznej (opartej o wytyczne programu lekowego) została przeze nas opisana w pracy:

A.M. Czarnecka, P. Sobczuk, J. Korniluk, M. Spychalska, K. Bogusz, A. Owczarek, A. Brodziak,
D. Labochka, B. Moszczuk, C. Szczylik

[Long-term response to sunitinib-everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma.](#)

Future Oncology. 2017; 13 (1):31-49.

DOI: 10.2217/fon-2016-0355

Celem głównym naszego badania była ocena skuteczności sekwencyjnego leczenia sunitynibem i ewerolimusem u pacjentów z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym,

dlatego zaplanowaliśmy kliniczne, ilościowe badanie podłużne o typowej metodyce i metodologii (Marko, Weil 2010, Morton, Costlow et al. 2016). Naszym pierwszym zadaniem było opisanie czasu do progresji choroby i czasu całkowitego przeżycia dla leczenia sunitynibem oraz u kwalifikujących się pacjentów dla leczenia sekwencją sunitynibu i ewerolimusu. W tym celu wykorzystaliśmy ocenę ilościową odpowiedzi guza na leczenie (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* - RECIST) i twarde punkty końcowe (progresja i zgon). Naszym drugim zadaniem było opisanie klinicznych czynników predykcyjnych - prognostycznych - długotrwałego leczenia i / lub długotrwałego przeżycia chorych na przerzutowego raka nerki. Nasza główna hipoteza badawcza zakładała, iż wskaźniki kliniczne (w tym wyniki badań dodatkowych) stwierdzane przed leczeniem wpływają na wynik leczenia pacjenta. Ponadto postawiliśmy hipotezę szczegółową, iż można wskazać kryteria pośrednie, a nawet surogaty odpowiedzi na leczenie RCC. Badaliśmy zależność pomiędzy cechami klinicznymi przed leczeniem a przeżyciem, a także korelację między parametrami przed leczeniem jak i podczas podaży leku, and długością leczenia i czasem całkowitego przeżycia. Biomarkery selekcjonowaliśmy przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej.

Do analizy włączyliśmy 193 kolejnych pacjentów - typowych dla populacji szpitala wojskowego - 151 mężczyzn i 42 kobiet, a leczenie ocenione zostało na przestrzeni dziewięciu lat. W momencie zamknięcia analizy 157 (81,3%) pacjentów zmarło a 36 (18,7%) pozostawało w leczeniu lub obserwacji, w tym 13 pacjentów było leczonych sunitynibem (pierwsza linia leczenia) a 3 – ewerolimusem (druga linia leczenia). Mediana PFS dla 193 pacjentów leczonych sunitynibem wniosła 14,7 miesiąca a mediana OS – 28,8 miesiąca. Dla 175 pacjentów leczonych tylko sunitynibem lub sekwencją sunitynib – ewerolimus mediana PFS wyniosła 13,98 a mediana OS – 26,67 miesiąca. Mediana PFS dla II linii leczenia ewerolimsem dla 77 pacjentów wyniosła 5,65 miesiąca. W badaniu tym oceniona była także efektywność leczenia wraz z wyjściowymi i zależnymi od leczenia markerami odpowiedzi u pacjentów uzyskujących długotrwałe odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z długotrwałą odpowiedzią na leczenie zostali określani jako grupa uzyskująca obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby przez >18 miesięcy, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami (Molina, Jia et al. 2013). Pacjenci z długotrwałymi przeżyciami zostali zdefiniowani jako ci którzy żyli >36 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii sunitynibem. W tym badaniu wyniki leczenia były korelowane z charakterystyką wyjściową i prezentowaną w trakcie leczenia u pacjentów uzyskujących długotrwałe odpowiedzi. Pacjenci z długotrwałą odpowiedzią/przeżyciem (n=67) zostali porównani z pozostałymi leczonymi (n=108). Czynniki predykcyjne zostały przeanalizowane jako cechy kliniczne / biologiczne, które określają wpływ leczenia na nowotwór i dostarczają informacji na temat prawdopodobnej korzyści wynikającej z leczenia ze względu na zmianę masy nowotworu lub przeżycie pacjentów, jak definiowano wcześniej (Italiano 2011). Wykorzystaliśmy czynniki predykcyjne do opisanie skuteczności leczenia (leku),

ponieważ te biomarkery wskazują na wzajemne oddziaływanie pomiędzy cechami pacjenta a efektami terapii określonymi jako wyniki leczenia chorego, jak wskazano wcześniej (D’Aniello, Cavaliere et al. 2014). Analiza regresji logistycznej wykazała, iż wyjściowa niedokrwistość i leukocytoza to niezależne negatywne czynniki predykcyjne. Przeciwnie, rozwijająca się podczas leczenia neutropenia, nadciśnienie, niedoczynność tarczycy i obrzęki stanowią predyktory długotrwałych odpowiedzi (długi PFS) w I linii leczenia RCC sunitynibem. Najdłuższa mediana PFS była stwierdzona w grupie chorych u których wystąpiła niedoczynność tarczycy indukowana sunitynibem (41,50 miesięcy) lub nadciśnienie podczas leczenia (25,02 miesięcy). Płeć, wiek, kardiologiczne albo gastryczne działania niepożądane (DN) lub wahania pozostałych parametrów hematologicznych podczas leczenia nie korelowały z dłuższym PFS. W naszej ocenie taka korelacja została stwierdzona gdyż toksyczność inhibitorów kinaz tyrozynowych związana jest z mechanizmem działania molekularnego tych leków celowanych na receptorach docelowych (w normalnych tkankach), co pośrednio wskazuje na aktywność na komórki docelowe (naczyni i komórek guza) (Dienstmann, Brana et al. 2011) i tego powodu korelowała z wyższą skutecznością, oraz ma wartość predykcyjną dla dłuższej mediana czasu wolnego progresji choroby. Przeciwnie, czynniki prognostyczne były definiowane jako obiektywnie mierzalne cechy kliniczne / biologiczne, które opisują wpływ charakterystyki pacjenta (lub guza) na przebieg choroby u osoby nieleczonej / pomimo jakiegokolwiek leczenia. Czynniki te wykorzystaliśmy do oceny endogennej agresywności nowotworu i przewidywania przeżycia / korelacji z całkowitym czasem przeżyciem w celu określenia stopnia, w jakim terapia wpływa na naturalny przebieg choroby, jak zdefiniowano wcześniej (Italiano 2011, D’Aniello, Cavaliere et al. 2014). Nasza analiza wieloczynnikowa cech związanych z OS wykazała, iż negatywnymi czynnikami prognostycznymi są: cukrzyca, która wystąpiła przez leczeniem RCC, indeks BMI (*body mass index*) < 25 kg/m² oraz wyjściowa niedokrwistość. W analizie jedno- i wieloczynnikowej w sumie jedenaście zmiennych zostało wskazane jako czynniki prognostyczne długiego przeżycia. Jako kryterium włączenia zmiennej do analizy wieloczynnikowej zastosowaliśmy istotną korelację z przeżywalnością (P<0,02). Czynniki związane z leczeniem sunitynibem będącymi markerami długotrwałego OS są: normoglikemia podczas leczenia, hiperkreatynemia, niedoczynność tarczycy, konieczność redukcji dawki i możliwość kwalifikacji do II linii leczenia. Najdłuższa mediana OS była stwierdzona w grupie pacjentów, którzy rozwinęli niedoczynność tarczycy (54,13 miesięcy) lub nadciśnienie (35,93 miesięcy). Płeć, wiek, kardiologiczne lub gastryczne AEs nie korelowały z dłuższym OS. W całej badanej kohorcie rozwój AEs podczas leczenia sunitynibem, w tym niedoczynności tarczycy, nadciśnienia, neutropenii, hiperkreatynemii i hiperkalcemii stanowiły najistotniejsze markery prognostyczne. Co szczególnie interesujące (z uwagi na wyjściową lokalizację choroby), hiperkreatynemia i hiperkalcemia występujące podczas leczenia, stanowiły istotne czynniki prognostyczne, co nie było powszechnie raportowane w poprzednich pracach. W analizie regresji

logistycznej obecność wyjściowo niedokrwistości i leukocytozy stanowiły niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami sugerującymi neutrofilie i trombocytozę jako markery zapalenia związane z nadprodukcją cytokin w wyniku zwiększenia masy guza lub agresywnej biologii RCC (Heng, Xie et al. 2009). Podsumowując czynniki prognostyczne opisanych przez nas mogą być również wykorzystanych do prognozowania przeżycia chorych i może być stosowany do klasyfikacji pacjentów do grup ryzyka. Nasi pacjenci z długotrwałą odpowiedzią na leczenie prezentowali zestaw korzystnych cech klinicznych przy rozpoczęciu leczenia i osiągnęli znacznie dłuższe przeżycia.

2.4. EFEKTYWNOŚĆ LECZENIA INHIBITORAMI KINAZ TYROZYNOWYCH W WYBRANYCH GRUPACH CHORYCH

Rozwój ccRCC zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności nerek, w tym schyłkowej niewydolności nerek (*end stage renal disease* ESRD), wymagającej leczenia dializami. Wprowadzenie wielokinazowych inhibitorów typu TKIs wydłużało czas przeżycia chorych z ccRCC i ta korzyść mogłaby być potencjalnie osiągnięta przez chorych z jednoczasowym ccRCC i ESRD. Dotychczas skuteczność i bezpieczeństwo terapii TKIs u chorych dializowanych była niejasna. Celem weryfikacji tych zjawisk, oceniliśmy efektywność leczenia pacjentów z ccRCC, którzy wymagali hemodializ (*hemodialysis* - HD) i po 10 latach obserwacji wykazaliśmy bezpieczeństwo tej terapii oraz pomysłny PSF na przykładzie 8 pacjentów leczonych TKI i HD. Spośród 679 chorych z RCC podlegających kwalifikacji do leczenia – u 464 włączona została terapia TKI (68%); a spośród analizowanych chorych 9 pacjentów (1,3% wszystkich i 1,9% leczonych TKI) wymagało HD w związku z ESRD. Spośród 9 ocenionych chorych - 5 leczonych było sunitynibem, 3 - sorafenibem, 1 - pazopanibem. Ponadto u 2 leczonych HD podano INF – gdyż nie spełniali kryteriów włączenia leczenia TKI opartego m.in. o kryteria MSKCC, a 1 pacjent leczony HD nie otrzymał leczenia TKI z uwagi na stan ogólny i bardzo szybką progresję choroby. Po leczeniu pierwszej linii dwóch pacjentów z ESRD otrzymało leczenie II linii. W tej grupie chorych mediana PSF wyniosła 8 miesięcy, a średni PSF 8,5 (4,901-12,099 – 0,95 CI – *confidence interval*) miesiąca. U 1 chorego uzyskano częściową odpowiedź, u 5 stabilizację choroby, a u 2 w pierwszej ocenie wystąpiła progresja choroby. W analizie AEs większość zdarzeń wystąpiła w nasileniu stopnia 1 lub 2 wg. CTC, a zdarzenia w stopniu 5 nie wystąpiły. Nie przerywano leczenia z uwagi na toksyczność, a redukcji dawki leku wymagał 1 chory, po przerwie w leczeniu z uwagi na toksyczność. Jeden pacjent z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym i leczonym przed włączeniem TKI rozwinął nadciśnienie w stopniu 4 co wymagało zakończenia leczenia i co zostało opisane w pracy:

A.M. Czarnecka, M. Kawecki, F. Lian, J. Korniluk, C. Szczylik

Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience.

Future Oncology. 2015;11 (16):2267-2282

DOI: 10.2217/fon.15.112

2.5. TRIJODOTYRONINA JAKO MOLEKULARNY REGULATOR AKTYWNOŚCI INHIBITORÓW KINAZ TYROZYNOWYCH

Trijodotyronina (T3) odgrywa istotną rolę w regulacji wzrostu, różnicowania i metabolizmu komórek nerki. Pacjenci z RCC, u których podczas leczenia rozwija się niedoczynność tarczycy podczas leczenia TKI uzyskują statystycznie dłuższe przeżycia. Interakcja aktywności TKI i T3 na poziomie komórkowym w RCC nie była wcześniej opisana. W naszym projekcie rozwinęliśmy komórkowy model badania wpływu T3 na komórki RCC i zdrowej nerki. Wykazaliśmy, że T3 wywiera zróżnicowany efekt na wzrost i podziały komórek RCC. Opisaliśmy zróżnicowaną ekspresję receptora hormonów tarczycy (TR β , TR α) w komórkach z guza pierwotnego i guzów przerzutowych RCC oraz komórek RCC-CSCs. T3 promuje proliferację, prędkość glikolizy i żywotność komórek RCC i RCC-CSCs. Niezmutowany receptor hormonów tarczycy TR β jest ekspresjonowany przez poddane analizie komórki RCC, lecz poziom mRNA znormalizowany względem poziomu ekspresji w zdrowych komórkach kanalikula proksymalnego nerki jest podniesiony w komórkach wyizolowanych z guza pierwotnego (Caki-2, RCC6), przerzutów do kości (SKRC-42) i nadnerczy (SKRC-45), a obniżony w bardziej agresywnych liniach RCC o pseudodiploidalnym kariotypie (769-P), bogatych w komórki macierzyste (ACHN), oraz w samych komórkach macierzystych RCC-CSCs. Jednocześnie duże ilości białka receptora TR β w liniach agresywnych znajdują się w jądrze komórkowym. Podczas gdy sunitynib bezpośrednio hamował proliferację komórek RCC, antagonistą receptora TR β 1-850 (*Thyroid Hormone Receptor Antagonist 1-850* - CAS 251310-57-3) wywierał mniejszy efekt na zahamowanie proliferacji. Jednocześnie deplecja T3 (jak w niedoczynności tarczycy) była bardziej efektywna w obniżaniu żywotności komórek RCC niż antagonistą receptora TR β . Typowe stężenia (jak w eutyreozy) T3 wynoszące 0,56 – 2,23 ng/ml oraz tyroksyny wynoszące 0,08 – 0,16 ng/ml - stymulowały komórki RCC do podziałów, co jednak nie obniżało istotnie hamującego wpływu sunitynibu. W końcu oceniliśmy, iż komórki RCC w czasie niedostatecznej stymulacji T3 mogą być bardziej podatne na toksyczny efekt TKI. Część guzów jest jednak niezależna od endokrynej stymulacji T3 i są to guzy o agresywnym fenotypie, z receptorem aktywnym niezależnie od stymulacji hormonem, co pokazaliśmy w pracy:

A.M. Czarnecka, D. Matak, Ł. Szymański, K.H. Czarnecka, S. Lewicki, R. Zdanowski, E. Brzezińska-Lasota, C. Szczylik

[Triiodothyronine regulates cell growth and survival in renal cell cancer.](#)

International Journal of Oncology. 2016;49:1666-1678

DOI: 10.3892/ijo.2016.3668

3. Podsumowanie

Badania kliniczne randomizowane, prowadzone metodą podwójnej ślepej próby, stanowią obecnie podstawę w ocenie skuteczności działania leków. Efektywność leczenia tym samym lekiem w populacji ogólnej i codziennej praktyce klinicznej częstokroć odbiega od danych raportowanych w badaniu klinicznym (Czarnecka, Sobczuk et al. 2013, Kim 2013, Czarnecka, Sobczuk et al. 2017). Marker prognostyczny to taki czynnik biologiczny/molekularny lub cecha kliniczna, które mogą zostać obiektywnie zmierzone i wskazywać na prawdopodobieństwo przebiegu choroby u pacjentów nieleczonych i/lub pomimo leczenia. Markery predykcyjne to z kolei czynniki biologiczne/molekularne lub cechy kliniczne, które niosą informację o potencjalnym zysku z terapii w zakresie OR, PFS lub OS (mogą pomóc identyfikować subpopulację pacjentów, która odniesie największą korzyść z leczenia). Markery prognostyczne opisują wpływ charakterystyki pacjenta na przebieg choroby, podczas gdy markery predykcyjne opisują wpływ leczenia na przebieg choroby (nowotwór) (Italiano 2011, **Czarnecka, Kukwa et al. 2014**). Istotne jest, aby wpływ prognostyczny konkretnych czynników był odróżniany od ich potencjału predykcyjnego dla konkretnej terapii. Jak wykazaliśmy w naszym badaniu „[Long-term response to sunitinib-everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma](#)” (“Długotrwałe odpowiedzi na leczenie sekwencyjne sunitynibem i ewerolimusem u chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki”), w porównaniu do grup historycznych od rejestracji sunitynibu, przeżycia pięcioletnie są trzykrotnie częstsze u chorych z ccRCC (Motzer, Bander et al. 1996). Rozwój nowych terapii celowanych istotnie wydłużył czas przeżycia chorych z przerzutowym ccRCC. W porównaniu z danymi z badań klinicznych prowadzonych przez firmy farmaceutyczne, w rutynowej praktyce klinicznej przeżycia naszych pacjentów leczonych były dłuższe (o 4,58 miesiąca w porównaniu z badaniem rozszerzonego dostępu, i o 2,98 miesiąca w porównaniu z badaniem III fazy) (Motzer, Hutson et al. 2007, Gore, Szczylik et al. 2015). Jednocześnie mediana PFS leczenia ewerolimusem była 1,65 miesiąca dłuższa niż w badaniu rejestracyjnym III fazy (Motzer, Escudier et al. 2010). Wydaje się, iż różnica ta może wynikać m.in. z bardziej efektywnego rozpoznawania i leczenia AEs w porównaniu z fazą wprowadzania leku. W analizowanej kohorcie 38% pacjentów osiągnęło długotrwałe przeżycia (>36 miesięcy) na leczeniu sunitynibem/sunitynibem i ewerolimusem. Wyjściowa niedokrwistość i

leukocytoza to negatywne czynniki prognostyczne. Przeciwnie, neutropenia i brak leukocytozy podczas leczenia korelowało z długotrwałą odpowiedzią na leczenie. Rozwój niedoczynności tarczycy, nadciśnienia i neutropenii pod wpływem sunitynibu stanowiły pozytywne czynniki predykcyjne (długotrwałe leczenie), gdyż pacjenci z tymi AEs uzyskali istotnie dłuższy PFS. Indukowana sunitynibem niedoczynność tarczycy i nadciśnienie stanowiły także pozytywne czynniki prognostyczne (długotrwałe OS). Rozwój hiperkreatynemii i hiperkalemii podczas leczenia także korelowały z długotrwałą odpowiedzią na leczenie (długi PFS) i długotrwałym przeżyciem (długi OS). Indukowana sunitynibem toksyczność nerkowa (wzrost stężenia kreatyniny i potasu w osoczu) koreluje z długim PFS (>18 miesięcy) i OS (>36 miesięcy). Udowodniliśmy, iż rozwijające się w trakcie leczenia niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze i, w mniejszym stopniu, neutropenia i toksyczność nerkowa, to niezależne biomarkery efektywności leczenia sunitynibem. Rozwój tych AEs podczas leczenia to czynnik predykcyjny dobrych wyników leczenia. Uważamy również, że włączenie wskaźników toksyczności leczenia do podstawowego modelu prognostycznego (MSKCC/IMDC) zwiększa dokładność prognostyczną. W związku z tym, iż prognoza wyjściowa nie jest stałą, ale dynamiczną zmienną, powinna być ona wielokrotnie weryfikowana podczas leczenia, ponieważ mediana OS w grupie korzystnego rokowania wg. modelu MSKCC wyniosła 29,83 miesiące, dla grupy korzystnego rokowania wg. modelu IMDC wynosiła 29,55 miesiąca, podczas gdy u pacjentów u których wystąpiła niedoczynność tarczycy mediana OS wynosiła 54,13 miesiąca, a dla pacjentów z SIHTH 35,93 miesięcy. Rozwój AEs wraz z koniecznością redukcji dawki były pozytywnymi markerami prognostycznymi. Omówiono wyżej zjawiska obserwowane klinicznie posiadają fizjologiczne i biochemiczne uzasadnienie. Konieczność redukcji dawki może stanowić biologiczny wskaźnik wysokiego stężenia leku w surowicy i wynikającej z tego wysokiej aktywności w tkankach docelowych (Amemiya, Honma et al. 2015). AEs (toksyczność związana z leczeniem) wskazuje na działanie leku na docelowe kinazy (*on-target*), a inhibicja wybranych ścieżek sygnałowych odpowiedzialna za powstanie tych AEs – takich jak niedoczynność tarczycy i nadciśnienie – stanowi potencjalny biomarker efektywności leczenia (Rodriguez-Vida, Strijbos et al. 2016). Badania kliniczne wskazują, że poziom Hb jest czynnikiem prognostycznym dla OS i / lub PFS, a niski poziom hemoglobiny jest również negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie. Wykazano, że niedokrwistość (niski poziom Hb) ma znaczenie prognostyczne, ponieważ zwiększa niedotlenienie guzów, co z kolei promuje agresywny fenotyp komórek nowotworowych i proliferację CSCs. Odpowiedź nowotworu na leczenie antyangiogenne zwiększa się w warunkach doświadczalnych przez dodanie roztworu Hb, a odpowiedź pod postacią zmniejszenia masy nowotworu jest silnie skorelowana z obniżeniem hipoksji w guzach (Van Belle 2004, **Myszczyzyn, Czarnecka et al. 2015**). Jednocześnie neutrofilia i trombocytoza są markerami stanu zapalnego związanymi z nadprodukcją cytokin przez RCC i zwiększają się wraz z masą guza i / lub

agresywnością RCC (Heng, Xie et al. 2009, **Kaminska, Czarnecka et al. 2015**). Z kolei wpływ niedoczynności tarczycy na aktywność TKI może być częściowo zależna od efektu pro-proliferacyjnego T3 w komórkach RCC i zwiększonej podatności komórek RCC pozbawionych hormonów tarczycy na bezpośredni wpływ TKI, co opisuje publikacja „[Triiodothyronine regulates cell growth and survival in renal cell cancer](#)” („Trójiodotyronina reguluje wzrost i przeżycie komórek raka nerkowokomórkowego”). Na poziomie komórkowym T3 reguluje proliferację, różnicowanie komórek oraz cykl komórkowy i apoptozę. Oprócz jego roli metabolicznej receptor hormonu tarczycy beta 1 (TRβ1) jest także znany ze swojej funkcji supresora nowotworów (**Szymanski, Matak et al. 2016**). Zatem zjawisko klinicznie obserwowanej aktywności sunitynibu na komórki tarczycy (niedoczynność) wtórnie wpływa na aktywność leku na komórki nowotworowe (brak stymulacji horminem). Poza działaniem na komórki tarczycy, wykazano również, że sunitynib blokuje proliferację normalnych komórek proksymalnych nerkowych, ale nie powoduje ich apoptozy (Li, Zhao et al. 2017), a także hamuje podziału komórek RCC i RCC-CSCs (**Czarnecka, Bielecka et al. 2015, Czarnecka, Solarek et al. 2016**), a aktywność hormonów tarczycy i TKI na komórki RCC jest współzależna (**Czarnecka, Solarek et al. 2014, Czarnecka, Bielecka et al. 2015**).

W świetle danych o biologii komórki w wypadku obecności pozytywnych czynników prognostycznych pacjenci z ESRD nie powinni być dyskwalifikowani z leczenia TKI, co opisaliśmy w pracy „[Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience](#)” („Dostępność, efektywność i bezpieczeństwo leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych dializowanych chorych na raka nerkowokomórkowego: 10 lat doświadczeń”) Metabolizm sunitynibu jest w większości niezależny od prawidłowej funkcji nerek i lek jest dobrze tolerowany przez chorych dializowanych. Efektywność leczenia sunitynibem jest porównywalna do tej opisywanej u chorych z zachowaną funkcją nerek. Wyjściowe dostosowanie dawki sunitynib nie musi być konieczne u chorych z ESRD, a schemat podaży leku 4/2 jest akceptowalny w zakresie toksyczności. Dawka wyjściowa sorafenibu może być od początku leczenia zredukowana do 200 mg b.i.d. lub dziennie u chorych dializowanych. Wspólna analiza nowych molekularnych markerów wraz z tymi wskazywanymi w modelach MSKCC i Kliniki Mayo może pozwolić na lepsze prognozowanie przebiegu choroby. Nasze badania uzupełniają stan wiedzy w zakresie oceny AEs indukowanych sunitynibem jako czynników predykcyjnych i prognostycznych. Wydaje się możliwe, iż w przyszłości także obecność/liczba macierzystych komórek nowotworowych RCC-CSCs (w guzie – biopsja lub krążąca we krwi – płynna biopsja) może być wykorzystywana jako biomarker agresywności choroby oraz czynnik predykcyjny, gdyż komórki te są celem działania inhibitorów kinaz tyrozynowych, co opisuje praca „[Tyrosine kinase inhibitors target cancer stem cells in renal cell cancer](#)” („Inhibitory kinaz tyrozynowych wpływają na komórki macierzyste raka nerki”). Kolejnymi potencjalnymi celami

działania leków w komórkach RCC-CSCs są białka TGF- β , Wnt, β -katenina, Rap1, PI3K, Akt oraz Hippo, których ekspresja ulega deregulacji w komórkach CD105+, co wykazaliśmy w pracy „[Comparative Gene Expression Profiling of Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma Stem Cell-Like Cancer Cells](#)” („Porównawcze profilowanie ekspresji genów komórek macierzystopodobnych raka nerki izolowanych z guzów pierwotnych i przerzutowych”). Marker powierzchniowy CD105 sam w sobie stanowi cel działania leków, a cząsteczki o aktywności anti-CD105 są obecnie w fazie badań klinicznych (**Czarnecka, Szczylik 2013**). Ponadto, jako iż RCC-CSCs mogą być wybarwione i liczone w tkankach guzów z nefrektomii lub z guzów przerzutowych, w hodowlach komórkowych jak i w utrwalonych preparatach, mogłyby one zostać wykorzystane jako markery prognostyczne (obecność/iłość w tkance guza) lub predykcyjne (na leczenie TKI lub nowe terapie), po przeprowadzeniu odpowiednich badań prospektywnych (**Khan, Czarnecka et al. 2015, Matak, Szymanski et al. 2015**). Podsumowując, mimo pewnych ograniczeń, obecne wyniki dostarczyły wstępnych dowodów molekularnych na kliniczną wartość badania CSC w RCC. W przyszłości CSC mogą być potencjalnie wykorzystywane jako markery prognostyczne w celu stratyfikacji pacjentów z RCC, a także prawdopodobnie reprezentują także nowy potencjalny cel terapeutyczny. Wymagane są dalsze, duże i standaryzowane badania kohortowe. Niniejsza praca zawiera interpretację i łączną ocenę wyników badań własnych autora. Przedstawione opinie nie odnoszą się do wszystkich chorych i powinny być indywidualnie dostosowywane.

6. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

Stan na 26.07.2017:

Sumaryczny IF: 175,017

Łączna liczba cytowań (Web of Science Core Collection): 625

Liczba cytowań bez autocytacji (Web of Science Core Collection): 572

Indeks-H (Web of Science Core Collection): 13

Łączna liczba cytowań (Web of Science All Databases): 668

Liczba cytowań bez autocytacji (Web of Science All Databases): 587

Indeks-H (Web of Science All Databases): 14

Łączna liczba cytowani (Scopus): 1004

Liczba cytowań bez autocytacji (Scopus): 903

Indeks-H (Scopus):17

DOROBEK PO DOKTORACIE	Ilość	Impact Factor	Punkty MNiSW
Publikacje	83	175,017	1 623
Publikacje pełno-tekstowe w materiałach pokonferencyjnych	10	-	-
Rozdziały w monografiach i podręcznikach	17	-	74
Doniesienia zjazdowe krajowe	102	-	-
Doniesienia zjazdowe międzynarodowe	50	-	-
SUMA	262	175,017	1 697

Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora obejmowały szeroko pojętą tematykę onkologii molekularnej i mogą być podzielone na podgrupy tematyczne:

1. MOLEKULARNE PODSTAWY ROZWOJU I PROGRESJI RAKA NERKI

1.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

⇒ Analiza ekspresji genów na poziomie całego transkryptomu, charakteryzująca linię komórkową wyprowadzoną z guza przerzutowego raka nerki w porównaniu do komórek kanalika bliższego nerki zdrowej. Optymalizacja hodowli i charakterystyka funkcjonalna komórek RCC i subpopulacji CD105+ – w tym ocena wzrostu 2D i tworzenie struktur 3D, proliferacja, migracja,

ekspresja genów macierzystości, ekspresja markerów powierzchniowych - w warunkach normoksji (21% O₂) oraz hipoksji (2% O₂). Rozwój metod hodowli 3D komórek RCC z wytworzeniem kolonii, agregatów i sferoidów komórkowych do badania klonogenności, interakcji komórka-komórka oraz podziałów komórek macierzystych.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	M.I. Khan, K.J. Dębski, M. Dąbrowski, A.M. Czarnecka , C. Szczylik	3,611	35
Tytuł	<i>Gene set enrichment analysis and ingenuity pathway analysis of metastatic clear cell renal cell carcinoma cell line.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	American Journal of Physiology - Renal Physiology. 2016; 311 (2):424-436. DOI: 10.1152/ajprenal.00138.2016		
Autorzy	D. Matak, K.K. Brodaczevska, C. Szczylik, I. Koch, A. Myszczyzyn, M. Lipiec, S. Lewicki, L. Szymanski, R. Zdanowski, A.M. Czarnecka	3,288	30
Tytuł	<i>Functional significance of CD105-positive cells in papillary renal cell carcinoma.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	BMC Cancer. 2017; 17 (1):21. DOI: 10.1186/s12885-016-2985-7		
Autorzy	D. Matak D, K.K. Brodaczevska, M. Lipiec, Ł. Szymanski, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	1,857	20
Tytuł	<i>Colony, hanging drop, and methylcellulose three dimensional hypoxic growth optimization of renal cell carcinoma cell lines.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Cytotechnology. 2017; 69 (4):565-578. DOI: 10.1007/s10616-016-0063-2		

1.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Opis zasad wyboru linii komórkowych RCC do badań nad mechanizmami lekooporności i do izolacji RCC-CSCs. Charakterystyka zasad hodowli komórek raka nerki oraz komórek macierzystych raka nerki, metod izolacji komórek macierzystych RCC z guzów pierwotnych wraz z opisem charakterystycznego profilu ekspresji markerów powierzchniowych RCC-CSCs, pozwalających na ich oznaczenie tych komórek w tkance lub hodowli komórkowej. Opis ścieżek sygnałowych inicjowanych przez aktywację białek powierzchniowych ekspresowanych przez komórki macierzyste raka nerki. Analiza komórek macierzystych raka nerki jako

potencjalnych celów terapeutycznych wraz z proponowanymi metodami leczenia celowanego umożliwiającymi eliminację tej subpopulacji komórek. Opis znaczenia komórek macierzystych raka nerki w rozwoju oporności na terapię (inhibitory kinaz tyrozynowych, chemioterapię, radioterapię) oraz w rozwoju choroby przerzutowej. Analiza wpływu hipoksji (niskie parcjalne stężenie tlenu) w guzie na utrzymanie fenotypu przez komórki macierzyste RCC.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	M.I. Khan, A.M. Czarnecka , R. Duchnowska, W. Kukwa, C. Szczylik	0,452	15
Tytuł	<i>Metastasis-initiating cells in renal cancer.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):240-246. DOI: 10.2174/1574362409666140206222431		
Autorzy	D. Matak, Ł. Szymański, A.M. Czarnecka , E. Bartnik, C. Szczylik	0,452	15
Tytuł	<i>Clear cell renal cell cancer tumor-propagating cells: molecular characteristics.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):229-239. DOI: 10.2174/1574362409666140206222607		
Autorzy	A.M. Czarnecka , C. Szczylik	0,452	15
Tytuł	<i>Renal cell carcinoma cancer stem cells as therapeutic targets.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):203-209. DOI: 10.2174/1574362409666140206222251		
Autorzy	M.I. Khan, A.M. Czarnecka , I. Helbrecht, E. Bartnik, F. Lian, C. Szczylik	4,504	35
Tytuł	<i>Current approaches in identification and isolation of human renal cell carcinoma cancer stem cells.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Stem Cell Research & Therapy. 2015; 6:178. DOI: 10.1186/s13287-015-0177-z		
Autorzy	A. Myszczyzyn, A.M. Czarnecka , D. Matak, Ł. Szymański, F. Lian, A. Kornakiewicz, E. Bartnik, W. Kukwa, C. Kieda, C. Szczylik	3,111	25
Tytuł	<i>The role of hypoxia and cancer stem cells in renal cell carcinoma pathogenesis.</i>		

Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Stem Cell Reviews and Reports. 2015; 11 (6):919-943. DOI: 10.1007/s.12015-015-9611-y		
Autorzy	D. Matak, Ł. Szymański, C. Szczylik, R. Sledziewski, F. Lian, E. Bartnik, A.A. Sobocińska, A.M. Czarnecka	0	14
Tytuł	<i>Biology of renal tumour cancer stem cells applied in medicine.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Contemporary Oncology (Poznań). 2015; 19 (1A):A44-51. DOI: 10.5114/wo.2014.47128		
Autorzy	Brodaczewska KK, Szczylik C, Fiedorowicz M, Porta C, Czarnecka AM.	5,88	35
Tytuł	<i>Choosing the right cell line for renal cell cancer research.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Molecular Cancer. 2016; 15 (1):83. DOI: 10.1186/s12943-016-0565-8		

⇒ Charakterystyka mechanizmów odpowiedzi i oporności ccRCC na leki celowane: sunitynib i sorafenib - inhibitory kinaz tyrozynowych (leczenie I linii), jak i everolimus - inhibitor kinazy mTOR (leczenie II linii) oraz immunoterapii (obecny standard leczenia wg. wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej ESMO). Opis mechanizmów oporności nabytej pod wpływem ekspozycji na leki – sunitynib, sorafenib, aksytynib, jak również oporności pierwotnej warunkującej oporność na leczenie. Ocena możliwości zastosowania hodowli komórkowych 3D (guzy *in vitro*) jako potencjalnego narzędzia do testowania lekooporności raka nerki – jasnokomórkowego ccRCC i brodawkowatego pRCC - i oceny potencjalnej skuteczności nowych leków.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	A. Kornakiewicz, W. Solarek, Z.F. Bielecka, F. Lian, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	0,452	15
Tytuł	<i>Mammalian target of rapamycin inhibitors resistance mechanisms in clear cell renal cell carcinoma.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):210-218. DOI: 10.2174/1574362409666140206222746		
Autorzy	Z.F. Bielecka, A.M. Czarnecka , W. Solarek, A. Kornakiewicz, C. Szczylik	0,452	15

Tytuł	<i>Mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in clear - cell renal cell carcinoma (ccRCC).</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):218-228. DOI: 10.2174/1574362409666140206223014		
Autorzy	K. Kamińska, G. Wcisło, A.M. Czarnecka , S. Chouaib, C. Szczylik	0,452	15
Tytuł	<i>Immunotherapy resistance mechanisms in renal cell cancer.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2013; 8 (3):247-255. DOI: 10.2174/1574362409666140206223208		
Autorzy	M. Buczek, B. Escudier, E. Bartnik, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	7,845	45
Tytuł	<i>Resistance to tyrosine kinase inhibitors in clear cell renal cell carcinoma: From the patient's bed to molecular mechanisms.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2014; 1845 (1):31-41. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.10.001		
Autorzy	Z.F. Bielecka, K. Maliszewska-Olejniczak, I.J. Safir, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	11,615	50
Tytuł	<i>Three-dimensional cell culture model utilization in cancer stem cell research.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society. 2017; 92 (3):1505-1520. DOI: 10.1111/brv.12293		

⇒ Analiza aktualnych i nowych potencjalnych metod diagnostycznych raka nerki, w tym molekularnych markerów prognostycznych i predykcyjnych. Ocena użyteczności badań całego genomu dla diagnostyki podtypów RCC oraz prognozowania odpowiedzi na leczenie. Ocena możliwości zastosowania hodowli komórkowych 3D (guzy in vitro) do testowania lekooporności RCC i testowania nowych leków.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	Z.F. Bielecka, A.M. Czarnecka , C. Szczylik	0	7
Tytuł	<i>Genomic analysis as the first step toward personalized treatment in renal cell carcinoma.</i>		
Czasopismo	Frontiers in Oncology. 2014; 4:194. DOI: 10.3389/fonc.2014.00194		

rok; wolumen (zeszyt): strony			
Autorzy	A.M. Czarnecka , A. Kornakiewicz, W. Kukwa, C. Szczylik	2,477	25
Tytuł	<i>Frontiers in clinical and molecular diagnostics and staging of metastatic clear cell renal cell carcinoma.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2014; 10 (6):1095–1111. DOI: 10.2217/fon.13.258		
Autorzy	A.M. Czarnecka , W. Kukwa, A. Kornakiewicz, F. Lian, C. Szczylik	2,477	25
Tytuł	<i>Clinical and molecular prognostic and predictive biomarkers in clear cell renal cell cancer.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2014; 10 (15):2493–2508. DOI: 10.2217/FON.14.162		

⇒ Podsumowanie aktualnych zaleceń i wytycznych terapeutycznych - terapie antyangiogenne, immunoterapie - w raku nerki. Analiza potencjalnych nowych celów terapeutycznych i metod leczniczych w raku nerki, obejmująca zarówno terapie celowane, anty-angiogenne, immunoterapie (IL-6, PGE) i terapie hormonalne. Analiza wielu populacji komórek guza (komórki podścieliska, komórki naczyń, limfocyty i in.) jako potencjalnych celi terapeutycznych w leczeniu RCC. Ocena możliwości rozwoju terapii wielolekowych oraz strategii przełamania lekooporności w RCC, ze szczególnym uwzględnieniem przełamania oporności na inhibitory kinazy mTOR (leczenie II/III linii).

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	M.I. Khan, Z.F. Bielecka, M.Z. Najm, E. Bartnik, J.S. Czarnecki, A.M. Czarnecka , C. Szczylik	3,025	25
Tytuł	<i>Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review).</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	International Journal of Oncology. 2014; 44 (2):349-363. DOI: 10.3892/ijo.2013.2204		
Autorzy	K. Kamińska, C. Szczylik, F. Lian, A.M. Czarnecka	2,477	25
Tytuł	<i>The role of prostaglandin E2 in renal cell cancer development: future implications for prognosis and therapy.</i>		

Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2014; 10 (14):2177-2187. DOI: 10.2217/fon.14.152		
Autorzy	A.M. Czarnecka , C. Szczylik, B. Rini		
Tytuł	<i>The use of sunitinib in renal cell carcinoma: where are we now?</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Expert Review of Anticancer Therapy. 2014; 14 (9):983-999. DOI: 10.1586/14737140.2014.941815	2,249	20
Autorzy	A.M. Czarnecka , P. Sobczuk, F. Lian, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Renal cell carcinoma with intramyocardial metastases.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	BMC Urology. 2014; 14:73. DOI: 10.1186/1471-2490-14-73	1,413	30
Autorzy	K. Kamińska, C. Szczylik, Z.F. Bielecka, E. Bartnik, C. Porta; F. Lian, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>The role of the cell-cell interactions in cancer progression.</i>	4,938	35
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2015; 19 (2):283-296. DOI: 10.1111/jcmm.12408		
Autorzy	A.M. Czarnecka , S. Oborska, P. Rzepecki, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Development of chronic myeloid leukaemia in patients treated with anti-VEGF therapies for clear cell renal cell cancer.</i>	2,129	25
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2015; 11 (1):17-26. DOI: 10.2217/fon.14.135		
Autorzy	A.M. Czarnecka , A. Kornakiewicz, F. Lian, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Future perspectives for mTOR inhibitors in renal cell cancer treatment.</i>	2,129	25
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2015; 11 (5):801-817. DOI: 10.2217/FON.14.303		
Autorzy	K. Kamińska, A.M. Czarnecka , B. Escudier, F. Lian, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Interleukin-6 as an emerging regulator of renal cell cancer.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Urologic Oncology-Seminars And Original Investigations. 2015; 33 (11):476-485. DOI:10.1016/j.urolonc.2015.07.010	2,921	30
Autorzy	A.M. Czarnecka , M. Niedźwiecka, C. Porta, C. Szczylik	3,079	25

Tytuł	<i>Hormone signaling pathways as treatment targets in renal cell cancer (Review).</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	International Journal of Oncology. 2016; 48 (6): 2221-2235. DOI: 10.3892/ijo.2016.3460.		
Autorzy	Ł. Szymański, D. Matak, E. Bartnik, C. Szczylik, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>Thyroid hormones as renal cell regulators.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Journal of Signal Transduction. 2016; 2016: 362407. DOI: 10.1155/2016/1362407	0	0
Autorzy	M.I. Khan, A.A. Sobocińska, A.M. Czarnecka , M. Król, B. Botta, C. Szczylik		
Tytuł	<i>The therapeutic aspects of the endocannabinoid system (ECS) for cancer and their development: from nature to laboratory.</i>	2,611	30
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Pharmaceutical Design. 2016; 22 (12):1756-1766. DOI: 10.2174/1381612822666151211094901		
Autorzy	R. Stec, P. Tomczak, L. Bodnar, P. Langiewicz, J. Żołnierek, W. Poborski, A.M. Czarnecka , C. Szczylik		
Tytuł	<i>Okragły stół 2013: zalecenia terapeutyczne w leczeniu systemowym rozlanego raka nerkowokomórkowego.</i>	0	5
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	NOWOTWORY. Journal of Oncology. 2014; 64 (5):443-453. DOI: 10.5603/NJO.2014.0072		
Autorzy	A.A. Sobocińska, A.M. Czarnecka , C. Szczylik		
Tytuł	<i>Mechanizmy angiogenezy w nowotworzeniu.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2016; 70: 1166-1181. DOI: 10.5604/17322693.1225950	0,690	15
Autorzy	C. Porta, I. Toscani, A.M. Czarnecka , C. Szczylik		
Tytuł	<i>Immuno-oncology for renal cell carcinoma treatment: future perspectives for combinations and sequences with molecularly targeted agents.</i>	3,743	30
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Expert Opinion on Biological Therapy. 2017; 17 (2):151-162. DOI: 10.1080/14712598.2017.1271869		
Autorzy	A.M. Czarnecka	7,735	40

Tytuł	<i>Kidney cancer: Intermittent sunitinib is an effective renal carcinoma treatment.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Nature Reviews Urology 2017; 14 (5):264-266. DOI: 10.1038/nrurol.2017.36		
Autorzy	C. Porta, A. Ferrari, A.M. Czarnecka , C. Szczylik		
Tytuł	<i>Pazopanib in Patients with Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Seeking the Right Patient</i>	4,400	40
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Frontiers in Pharmacology. 2017; 8:329. DOI: 10.3389/fphar.2017.00329		

⇒ Ocena udziału insuliny i insulinopodobnego czynnika (IGF) oraz cukrzycy w rozwoju, progresji, przerzutowaniu i lekooporności raka nerki. Analiza receptorów insuliny (IR) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGFR) jako potencjalnych nowych celów terapeutycznych w RCC.

Dane	Publikacja	IF	MNiSZW
Autorzy	W. Solarek, A.M. Czarnecka , B. Escudier, Z.F. Bielecka, F. Lian, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression.</i>	4,472	35
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Endocrine-Related Cancer. 2015; 22 (5):R253-264. DOI:10.1530/ERC-15-0135		
Autorzy	A. Matyszewski, A.M. Czarnecka , M. Kawecki, P. Korzeń, I.J. Safir W. Kukwa, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Impaired glucose metabolism treatment and carcinogenesis (Review).</i>	1,482	15
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Letters. 2015; 10:589-594. DOI: 10.3892/ol.2015.3324		
Autorzy	A. Matyszewski, A.M. Czarnecka , W. Solarek, P. Korzen, I.J. Safir, W. Kukwa, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Molecular basis of carcinogenesis in diabetic patients.</i>	3,018	25
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	International Journal of Oncology. 2015; 46 (4): 1435-1443. DOI: 10.2217/FON.14.303		

Autorzy	A. Matyszewski, A.M. Czarnecka , P. Korzeń, I.J. Safir, W. Kukwa, C. Szczylik	0	0
Tytuł	<i>The role of diabetes in molecular pathogenesis of cancer.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Current Signal Transduction Therapy. 2015; 10 (1):10-16. DOI: 10.2174/1574362410666150507220448		
Autorzy	D. Labochka, B. Moszczuk, W. Kukwa, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	2,341	20
Tytuł	<i>Mechanisms through which diabetes mellitus influences renal cell carcinoma development and treatment: A review of the literature</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	International Journal of Molecular Medicine. 2016; 38 (6):1887-1894. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2776.		
Autorzy	A.F. Tracz, C. Szczylik, C. Porta, A.M. Czarnecka	3,288	30
Tytuł	<i>Insulin-like growth factor-1 signaling in renal cell carcinoma.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	BMC Cancer. 2016; 16:453. DOI: 10.1186/s12885-016-2437-4		

2. ZASTOSOWANIE CHEMIOTERAPII I TERAPII CELOWANYCH W SPECYFICZNYCH GRUPACH CHORYCH

2.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

⇒ Opis wieloletniego leczenia (6 linii terapii) raka jasnokomórkowego nerki ze szczegółową analizą efektywności leczenia zmian przerzutowych w sercu. Opis efektywności chemioterapii raka płuca u chorego z bradykardią indukowaną terapią onkologiczną z analizą praktycznego wdrażania współpracy kardiopunkologicznej. Opis skuteczności wieloletniego leczenia raka trzustki z zastosowaniem chemioterapii opartej na oksaliplatynie oraz z wykorzystaniem erlotynibu.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	A.M. Czarnecka , P. Sobczuk, F. Lian, C. Szczylik	1,413	30
Tytuł	Renal cell carcinoma with intramyocardial metastases.		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	BMC Urology. 2014; 14:73. DOI: 10.1186/1471-2490-14-73		
Autorzy	B. Moszczuk, A.M. Czarnecka , W. Kukwa, J. Korniluk, C. Szczylik	0	0

Tytuł	<i>The risk of treatment of arrhythmia in lung cancer patient undergoing chemotherapy.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Life Safety and Security. 2014; 2 (3):8-13. DOI: 10.12882/2283-7604.2014.2.4		
Autorzy	A.M. Czarnecka , B. Moszczuk, J. Korniluk, A. Nowak-Dement, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Chemotherapy of pancreatic solid pseudopapillary carcinoma – a case report and a literature review.</i>	0	0
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Cancer Treatment Communications. 2016; 7: 47-51. DOI: 10.1016/j.ctrc.2016.03.002		
Autorzy	A.M. Czarnecka , P. Korzeń, A. Nowak-Dement, W. Kukwa, J. Korniluk, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Prolonged complete response following gemcitabine-erlotinib combined therapy in advanced pancreatic cancer.</i>	1,390	15
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Letters. 2016; 11 (2):1101-1104. DOI: 10.3892/ol.2015.4009		
Autorzy	A. Matyszewski, A.M. Czarnecka , P. Stachowiak, M. Nowakowska, Z. Kornacewicz-Jach, J.D. Kasprzak, C. Szczylik		
Tytuł	<i>Cardiac safety of systemic therapy in breast cancer patients with high risk of atherosclerosis complications.</i>	2,131	25
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2017; 13 (7):593-602. DOI: 10.2217/fon-2016-0425.		

2.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Opis zaburzeń genetycznych leżących u podłoża rozwoju i progresji raka jajnika wraz ze wskazaniem możliwości zastosowania wybranych zaburzeń molekularnych jako potencjalnych markerów predykcyjnych i prognostycznych.

Dane	Publikacja	IF	MNiSZW
Autorzy	A. Lech, T. Daneva, S. Pashova, H. Gagov, W. Kukwa, A.M. Czarnecka , C. Szczylik	4,249	30

Tytuł	<i>Ovarian cancer as a genetic disease.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Frontiers in Bioscience (Landmark edition). 2013; 18 (2):543-563. DOI: 10.2741/4119		

3. MOLEKULARNE PODSTAWY ROZWOJU I LECZENIE NOWOTWORÓW REGIONU GŁOWY I SZYI

3.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

⇒ Opis efektywności leczenia wielodyscyplinarnego rzadkich nowotworów głowy i szyi, w tym mięsaka prążkowanokomórkowego u dzieci, mięsaka prążkowanokomórkowego krtani u pacjenta dorosłego oraz raka gruczołowo-torbielowatego tchawicy.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	W. Kukwa, P. Wojtowicz, B. Jagielska, G. Sobczyk, A. Kukwa, A.M. Czarnecka	3,011	30
Tytuł	<i>Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma in an adult - a case presentation in the eyes of genetists and clinicians.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	BMC Cancer. 2011; 11:166. DOI: 10.1186/1471-2407-11-166		
Autorzy	W. Kukwa, P. Korzeń, P. Wojtowicz, G. Sobczyk, D. Kiprian, A. Kawecki, A. Kukwa, A. Krzeski, C. Szczylik, A.M. Czarnecka	1,554	15
Tytuł	<i>Tracheal adenoid cystic carcinoma mimicking a thyroid tumor: A case report.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Letters. 2014; 8 (3):1312-1316. DOI: 10.3892/ol.2014.2282		
Autorzy	J. Radzikowska, Z. Gronkiewicz, A. Kukwa, W. Lisik, A.M. Czarnecka , A.Krzeski, W. Kukwa	1,482	15
Tytuł	<i>Nasopharyngeal chordoma in a patient with a severe form of sleep-disordered breathing: A case report.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Letters. 2015; 10 (3):1805-1809. DOI: 10.3892/ol.2015.3393		

Autorzy	J. Radzikowska, W. Kukwa, A. Kukwa, A.M. Czarnecka , M. Kawecki, F. Lian, C. Szczyluk, A. Krzeski	1,390	15
Tytuł	<i>Management of pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: A case - series of 36 patients.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Letters. 2016; 12 (5):3555-3562. DOI: 10.3892/ol.2016.5072		

3.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Opis molekularnego podłoża oraz zasad leczenia wielodyscyplinarnego (chirurgia, chemioterapia) mięsaka prążkowanokomórkowego u dzieci.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	J. Radzikowska, W. Kukwa, A. Kukwa, A.M. Czarnecka , A. Krzeski	0	14
Tytuł	<i>Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Contemporary Oncology (Poznań). 2015; 19 (2):98-107. DOI: 10.5114/wo.2015.49158		

4. Zaburzenia mitochondrialne w procesie nowotworzenia

4.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

⇒ Analiza roli dziedzicznych polimorfizmów mitochondrialnych wraz z polimorfizmami specyficznymi dla haplogrup w rozwoju raka sromu i piersi. Ocena występowania mutacji somatycznych mtDNA we wskazanych nowotworach.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	A.Klemba, M. Kowalewska, W. Kukwa, K. Tońska, A. Szybińska, M. Mossakowska, A. Ścińska, P. Golik, K. Koper, J. Radziszkeski, A. Kukwa, A.M. Czarnecka , E. Bartnik	1,962	27
Tytuł	<i>Mitochondrial genotype in vulvar carcinoma –cuckoo in the nest.</i>		

Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Journal of Biomedical Science. 2010; 17:73. DOI: 10.1186/1423-0127-17-73		
Autorzy	A.M. Czarnecka , T. Krawczyk, K. Plak, A. Klemba, M. Zdrożny, R.S. Arnold, B. Kofler, P. Golik, A. Szybińska, J. Lubiński, M. Mossakowska, E. Bartnik, J.A. Petros	1,686	20
Tytuł	<i>Mitochondrial genotype and breast cancer predisposition.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Oncology Reports. 2010; 24 (6):1521-1534. DOI: 10.3892/or_00001014		

4.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Analiza roli genomu i transkryptomu mitochondrium w onkogenezie i starzeniu komórek. Analiza roli mutacji mtDNA oraz dziedzicznych polimorfizmów mitochondrialnych wraz z polimorfizmami specyficznymi dla haplogrup w rozwoju nowotworów. Opis zaburzeń mitochondrialnej ścieżki programowanej śmierci w komórkach nowotworowych.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	A.M. Czarnecka , J.S. Czarnecki, W. Kukwa, F. Cappello, A. Ścińska, A. Kukwa	1,962	27
Tytuł	<i>Molecular oncology focus - is carcinogenesis a 'mitochondriopathy'?</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Journal of Biomedical Science. 2010; 17:31. DOI: 10.1186/1423-0127-17-31		
Autorzy	A.M. Czarnecka , E. Bartnik	0	0
Tytuł	<i>The role of the mitochondrial genome in ageing and carcinogenesis.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Journal of Aging Research. 2011; 2011:136435. DOI:10.4061/2011/136435		
Autorzy	A. Klemba, W. Kukwa, A. Semczuk, A.M. Czarnecka	3,520	30
Tytuł	<i>Vulvar cancer as a target for molecular medicine.</i>		

Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Frontiers in Bioscience (Landmark edition). 2011; 1 (3):136-144. DOI:10.2741/s139		
Autorzy	A.M. Czarnecka , W. Kukwa, T. Krawczyk, A. Ścińska, A. Kukwa	0,073	15
Tytuł	<i>Zaburzenia mitochondrialne w procesie nowotworzenia / Mitochondrial failure in cell transformation</i>].		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Postępy Biologii Komórki. 2011; 38 (1):85-110.		

5. Rola białek szoku cieplnego w aplikacjach medycznych

5.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

ND

5.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Analiza zaburzeń ekspresji i funkcji białek opiekuńczych HSP60 i HSP10 w komórkach nowotworowych wraz z oceną wpływu tych zaburzeń na proliferację komórek i oporność na apoptozę.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	S. Davis, F. Bucchieri, S. Corrao, A.M. Czarnecka , C. Campanella, F. Farina, G. Peri, G. Tomasello, C. Sciume, G. Modica, G. La Rocca, R. Anzalone, M. Giuffre, C.E. De Macario, A.J. Macario, F. Cappello, G. Zummo	4,249	30
Tytuł	<i>Hsp10: anatomic distribution, functions, and involvement in human disease.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Frontiers in Bioscience (Landmark edition). 2013; 5:768-778. DOI: 10.2741/E657		
Autorzy	F. Cappello, C.E. De Macario, M.A. Gammazza, G. Bonaventura, F. Carini, A.M. Czarnecka , F. Farina, G. Zummo, A.J. Macario	4,249	30
Tytuł	<i>Hsp60 and human aging: Les liaisons dangereuses.</i>		

Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Frontiers in Bioscience (Landmark edition). 2013; 18 (2):626-637. DOI: 10.2741/4126		
--	---	--	--

6. Molekularne i kliniczne czynniki prognostyczne i predykcyjne leczenia obturacyjnego bezdechu sennego

6.1. PRACE DOŚWIADCZALNE

⇒ Analiza zaburzeń wydzielania erytropoetyny i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego podczas obturacyjnego bezdechu sennego, a także wpływu tych zaburzeń na występowanie i przebieg zawału mięśnia sercowego. Ocena wpływu zaburzeń oddychania u dzieci, ich przyczyn oraz ich leczenia na zaburzenia zachowania i problemy rozwojowo-edukacyjne.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	W. Kukwa, R. Andrysiak, A. Kukwa, A. Hubalewska-Dydejczyk, Z. Gronkiewicz, P. Wojtowicz, L. Królicki, W. Wierzchowski, T. Grochowski, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>99mTC-octreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype expression in juvenile nasopharyngeal angiofibromas.</i>	2.403	40
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of The Head and Neck. 2011; 33 (12):1739-1746. DOI: 10.1002/hed.21668		
Autorzy	W. Kukwa, R. Glowczynska, K.J. Filipiak, A. Kukwa, G. Opolski, A. Budaj-Fidecka, M. Grabowski, A. Gałązka, A. Krzeski, M. Kuzminska, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>Serum EPO and VEGF levels in patients with sleep-disordered breathing and acute myocardial infarction.</i>	2,869	25
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Sleep and Breathing. 2013; 17 (3):1063-1069. DOI: 10.1007/s11325-013-0801-z		
Autorzy	W. Kukwa, A. Kukwa, A. Gałązka, A.M. Czarnecka , A. Krzeski, E. Migacz, S.I. Ishman	2,332	25

Tytuł	<i>Long-term parental satisfaction with adenotonsillectomy: a population study.</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Sleep Breathing. 2015; 19 (4):1425-1429. DOI: 10.1007/s11325-015-1149-3.		
Autorzy	W. Kukwa, A. Kukwa, A. Gałązka, T. Grochowski, A. Krzeski, Z. Gronkiewicz, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>Snoring but not BMI influences aggressive behavior and concentration problems in children / To chrapanie a nie BMI ma wpływ na agresywne zachowanie i zaburzenia koncentracji u dzieci</i>	0	15
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Otolaryngologia Polska. 2015; 69 (6):22-29. DOI: 10.5604/00306657.1182622		

6.2. PRACE POGLĄDOWE

⇒ Analiza zaburzeń ekspresji genów wywoływanych przez bezdech obturacyjny oraz wpływu tych zaburzeń na transformację nowotworową, a także rozwój agresywnego lekoopornego fenotypu rozwijających się nowotworów. Podsumowanie wpływu bezdechu na progresję choroby u pacjentów dotkniętych obiema chorobami jednocześnie.

Dane	Publikacja	IF	MNiSzW
Autorzy	W. Kukwa, E. Migacz, K. Druc, E. Grzesiuk, A.M. Czarnecka		
Tytuł	<i>Obstructive sleep apnea and cancer: effects of intermittent hypoxia?</i>		
Czasopismo rok; wolumen (zeszyt): strony	Future Oncology. 2015; 11 (24):3285-3298. DOI: 10.2217/fon.15.216	2,129	25

7. Bibliografia:

1. Adhikari, A. S., Agarwal, N., Iwakuma, T. (2011). "Metastatic potential of tumor-initiating cells in solid tumors." *Front Biosci* 16: 1927-1938.
2. Amemiya, T., Honma, M., Kariya, Y., Ghosh, S., Kitano, H., Kurachi, Y., Fujita, K.-i., Sasaki, Y., Homma, Y., Abernethy, A. P., Kume, H., Suzuki, H. (2015). "Elucidation of the molecular mechanisms underlying

adverse reactions associated with a kinase inhibitor using systems toxicology." *Systems Biology and Applications* 1: 15005.

3. Becker, M. W., Jordan, C. T. (2011). "Leukemia stem cells in 2010: current understanding and future directions." *Blood Rev* 25(2): 75-81.

4. Bielecka, Z. F., **Czarnecka, A. M.**, Solarek, W., Kornakiewicz, A., Szczylik, C. (2014). "Mechanisms of Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Clear - Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)." *Curr Signal Transduct Ther* 8(3): 218-228.

5. Bielecka, Z. F., **Czarnecka, A. M.**, Szczylik, C. (2014). "Genomic Analysis as the First Step toward Personalized Treatment in Renal Cell Carcinoma." *Front Oncol* 4: 194.

6. Bielecka, Z. F., Maliszewska-Olejniczak, K., Safir, I. J., Szczylik, C., **Czarnecka, A. M.** (2017). "Three-dimensional cell culture model utilization in cancer stem cell research." *Biol Rev Camb Philos Soc* 92(3): 1505-1520.

7. Bonnet, D., Dick, J. E. (1997). "Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell." *Nat Med* 3(7): 730-737.

8. Bruno, S., Bussolati, B., Grange, C., Collino, F., Graziano, M. E., Ferrando, U., Camussi, G. (2006). "CD133+ renal progenitor cells contribute to tumor angiogenesis." *Am J Pathol* 169(6): 2223-2235.

9. Buczek, M., Escudier, B., Bartnik, E., Szczylik, C., **Czarnecka, A. M.** (2014). "Resistance to tyrosine kinase inhibitors in clear cell renal cell carcinoma: from the patient's bed to molecular mechanisms." *Biochim Biophys Acta* 1845(1): 31-41.

10. Bussolati, B., Brossa, A., Camussi, G. (2011). "Resident stem cells and renal carcinoma." *Int J Nephrol* 2011: 286985.

11. Bussolati, B., Bruno, S., Grange, C., Ferrando, U., Camussi, G. (2008). "Identification of a tumor-initiating stem cell population in human renal carcinomas." *FASEB J* 22(10): 3696-3705.

12. Cheng, B., Yang, G., Jiang, R., Cheng, Y., Yang, H., Pei, L., Qiu, X. (2016). "Cancer stem cell markers predict a poor prognosis in renal cell carcinoma: a meta-analysis." *Oncotarget* 7(40): 65862-65875.

13. Clarke, M. F., Dick, J. E., Dirks, P. B., Eaves, C. J., Jamieson, C. H., Jones, D. L., Visvader, J., Weissman, I. L., Wahl, G. M. (2006). "Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells." *Cancer Res* 66(19): 9339-9344.

14. Crea, F., Duhagon, M. A., Farrar, W. L., Danesi, R. (2011). "Pharmacogenomics and cancer stem cells: a changing landscape?" *Trends Pharmacol Sci* 32(8): 487-494.

15. **Czarnecka, A. M.** (2017). "Kidney cancer: Intermittent sunitinib is an effective renal carcinoma treatment." *Nat Rev Urol* 14(5): 264-266.

16. **Czarnecka, A. M.**, Bielecka, Z. F., Kaminska, K., Matak, D., Szymanski, L., Khan, M. I., Solarek, W., Kornakiewicz, A., Maliszewska-Olejniczak, K., Szczylik, C. (2015). "Molecular events regulating clear cell renal cell cancer resistance to tyrosine kinase inhibitors." *J Clin Oncol* 33: abstr e15600.
17. **Czarnecka, A. M.**, Kornakiewicz, A., Kukwa, W., Szczylik, C. (2014). "Frontiers in clinical and molecular diagnostics and staging of metastatic clear cell renal cell carcinoma." *Future Oncol* 10(6): 1095-1111.
18. **Czarnecka, A. M.**, Kornakiewicz, A., Lian, F., Szczylik, C. (2015). "Future perspectives for mTOR inhibitors in renal cell cancer treatment." *Future Oncol* 11(5): 801-817.
19. **Czarnecka, A. M.**, Kukwa, W., Kornakiewicz, A., Lian, F., Szczylik, C. (2014). "Clinical and molecular prognostic and predictive biomarkers in clear cell renal cell cancer." *Future Oncol* 10(15): 2493-2508.
20. **Czarnecka, A. M.**, Sobczuk, P., Bogusz, K., Spychalska, M., Szczylik, C. (2013). "Survival, safety and treatment response duration in "real world" patients with metastatic clear cell renal cancer – an update from clinical practice." *BJU International* 112(s3): 1-17.
21. **Czarnecka, A. M.**, Sobczuk, P., Korniluk, J., Spychalska, M., Bogusz, K., Owczarek, A., Brodziak, A., Labochka, D., Moszczuk, B., Szczylik, C. (2017). "Long-term response to sunitinib: everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma." *Future Oncol* 13(1): 31-49.
22. **Czarnecka, A. M.**, Sobczuk, P., Lian, F., Szczylik, C. (2014). "Renal cell carcinoma with intramyocardial metastases." *BMC Urol* 14: 73.
23. **Czarnecka, A. M.**, Solarek, W. (2012). "The activity of tyrosine kinase inhibitors on clear cell renal cell carcinoma tumor initiating cells in hypoxic microenvironment." *BJU International* 110(s2): 1-20.
24. **Czarnecka, A. M.**, Solarek, W., Kornakiewicz, A., Szczylik, C. (2016). "Tyrosine kinase inhibitors target cancer stem cells in renal cell cancer." *Oncol Rep* 35(3): 1433-1442.
25. **Czarnecka, A. M.**, Solarek, W., Matak, D., Khan, M. I., Kornakiewicz, A., Szymanski, L., Czarnecka, K., Lewicki, S., Zdanowski, R., Szczylik, C. (2014). "The regulation of clear cell renal cancer cells proliferation and tyrosine kinase inhibitors responsiveness by tumor micro-environmental factors." *J Clin Oncol* 32(suppl 4): abstr 488.
26. **Czarnecka, A. M.**, Szczylik, C. (2013). "Renal Cell Carcinoma Cancer Stem Cells as Therapeutic Targets." *Curr Signal Transduct Ther* 8: 203-209.
27. **Czarnecka, A. M.**, Szczylik, C., Rini, B. (2014). "The use of sunitinib in renal cell carcinoma: where are we now?" *Expert Rev Anticancer Ther* 14(9): 983-999.
28. D'Aniello, C., Cavaliere, C., Licchetta, A., Gnoni, A., Pisconti, S., Facchini, G. (2014). "Metastatic renal cancer: prognostic and predictive biomarkers review." *World Cancer Research Journal* 1(3): e.289.
29. Debeb, B. G., Zhang, X., Krishnamurthy, S., Gao, H., Cohen, E., Li, L., Rodriguez, A. A., Landis, M. D., Lucci, A., Ueno, N. T., Robertson, F., Xu, W., Lacerda, L., Buchholz, T. A., Cristofanilli, M., Reuben, J. M.,

- Lewis, M. T., Woodward, W. A. (2010). "Characterizing cancer cells with cancer stem cell-like features in 293T human embryonic kidney cells." *Mol Cancer* 9(1): 180.
30. Dienstmann, R., Brana, I., Rodon, J., Tabernero, J. (2011). "Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs." *Oncologist* 16(12): 1729-1740.
31. Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Gruenvald, V., Horwich, A., Committee, E. G. (2016). "Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 27(suppl 5): v58-v68.
32. Gassenmaier, M., Chen, D., Buchner, A., Henkel, L., Schiemann, M., Mack, B., Schendel, D. J., Zimmermann, W., Pohla, H. (2013). "CXC chemokine receptor 4 is essential for maintenance of renal cell carcinoma-initiating cells and predicts metastasis." *Stem Cells* 31(8): 1467-1476.
33. Gore, M. E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G. A., Oudard, S., Lee, S. H., Haanen, J., Castellano, D., Vrdoljak, E., Schoffski, P., Mainwaring, P., Hawkins, R. E., Crino, L., Kim, T. M., Carteni, G., Eberhardt, W. E., Zhang, K., Fly, K., Matczak, E., Lechuga, M. J., Hariharan, S., Bukowski, R. (2015). "Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma." *Br J Cancer* 113(1): 12-19.
34. Hasmim, M., Bruno, S., Azzi, S., Gallerne, C., Michel, J. G., Chiabotto, G., Lecoq, V., Romei, C., Spaggiari, G. M., Pezzolo, A., Pistoia, V., Angevin, E., Gad, S., Ferlicot, S., Messai, Y., Kieda, C., Clay, D., Sabatini, F., Escudier, B., Camussi, G., Eid, P., Azzarone, B., Chouaib, S. (2016). "Isolation and characterization of renal cancer stem cells from patient-derived xenografts." *Oncotarget* 7(13): 15507-15524.
35. Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M., Warren, M. A., Golshayan, A. R., Sahi, C., Eigl, B. J., Ruether, J. D., Cheng, T., North, S., Venner, P., Knox, J. J., Chi, K. N., Kollmannsberger, C., McDermott, D. F., Oh, W. K., Atkins, M. B., Bukowski, R. M., Rini, B. I., Choueiri, T. K. (2009). "Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study." *J Clin Oncol* 27(34): 5794-5799.
36. Hillman, G. G., Singh-Gupta, V., Zhang, H., Al-Bashir, A. K., Katkuri, Y., Li, M., Yunker, C. K., Patel, A. D., Abrams, J., Haacke, E. M. (2009). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of vascular changes induced by sunitinib in papillary renal cell carcinoma xenograft tumors." *Neoplasia* 11(9): 910-920.
37. Huang, B., Huang, Y. J., Yao, Z. J., Chen, X., Guo, S. J., Mao, X. P., Wang, D. H., Chen, J. X., Qiu, S. P. (2013). "Cancer stem cell-like side population cells in clear cell renal cell carcinoma cell line 769P." *PLoS One* 8(7): e68293.

38. Huang, D., Ding, Y., Li, Y., Luo, W. M., Zhang, Z. F., Snider, J., Vandenbeldt, K., Qian, C. N., Teh, B. T. (2010). "Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma." *Cancer Res* 70(3): 1053-1062.
39. Huang, D., Ding, Y., Luo, W. M., Bender, S., Qian, C. N., Kort, E., Zhang, Z. F., VandenBeldt, K., Duesbery, N. S., Resau, J. H., Teh, B. T. (2008). "Inhibition of MAPK kinase signaling pathways suppressed renal cell carcinoma growth and angiogenesis in vivo." *Cancer Res* 68(1): 81-88.
40. Hughes, C., Liew, M., Sachdeva, A., Bassan, P., Dumas, P., Hart, C. A., Brown, M. D., Clarke, N. W., Gardner, P. (2010). "SR-FTIR spectroscopy of renal epithelial carcinoma side population cells displaying stem cell-like characteristics." *Analyst* 135(12): 3133-3141.
41. Italiano, A. (2011). "Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions!" *J Clin Oncol* 29(35): 4718; author reply 4718-4719.
42. Kaminska, K., **Czarnecka, A. M.**, Escudier, B., Lian, F., Szczylik, C. (2015). "Interleukin-6 as an emerging regulator of renal cell cancer." *Urol Oncol* 33(11): 476-485.
43. Kaminska, K., Szczylik, C., Bielecka, Z. F., Bartnik, E., Porta, C., Lian, F., **Czarnecka, A. M.** (2015). "The role of the cell-cell interactions in cancer progression." *J Cell Mol Med* 19(2): 283-296.
44. Khan, M. I., **Czarnecka, A. M.**, Duchnowska, R., Kukwa, W., Szczylik, C. (2014). "Metastasis-Initiating Cells in Renal Cancer." *Curr Signal Transduct Ther* 8(3): 240-246.
45. Khan, M. I., **Czarnecka, A. M.**, Helbrecht, I., Bartnik, E., Lian, F., Szczylik, C. (2015). "Current approaches in identification and isolation of human renal cell carcinoma cancer stem cells." *Stem Cell Res Ther* 6: 178.
46. Khan, M. I., **Czarnecka, A. M.**, Lewicki, S., Helbrecht, I., Brodaczewska, K., Koch, I., Zdanowski, R., Krol, M., Szczylik, C. (2016). "Comparative Gene Expression Profiling of Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma Stem Cell-Like Cancer Cells." *PLoS One* 11(11): e0165718.
47. Khan, M. I., Debski, K. J., Dabrowski, M., **Czarnecka, A. M.**, Szczylik, C. (2016). "Gene set enrichment analysis and ingenuity pathway analysis of metastatic clear cell renal cell carcinoma cell line." *Am J Physiol Renal Physiol* 311(2): F424-436.
48. Kim, S. Y. (2013). "Efficacy versus Effectiveness." *Korean J Fam Med* 34(4): 227.
49. Kornakiewicz, A., Solarek, W., Bielecka, Z. F., Lian, F., Szczylik, C., **Czarnecka, A. M.** (2014). "Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Resistance Mechanisms in Clear Cell Renal Cell Carcinoma." *Curr Signal Transduct Ther* 8(3): 210-218.
50. Li, S., Zhao, J., Huang, R., Steiner, T., Bourner, M., Mitchell, M., Thompson, D. C., Zhao, B., Xia, M. (2017). "Development and Application of Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells for Assessment of Compound Toxicity." *Curr Chem Genom Transl Med* 11: 19-30.

51. Lu, J., Cui, Y., Zhu, J., He, J., Zhou, G., Yue, Z. (2013). "Biological characteristics of Rh123 stem-like cells in a side population of 786-O renal carcinoma cells." *Oncol Lett* 5(6): 1903-1908.
52. Marko, N. F., Weil, R. J. (2010). "The role of observational investigations in comparative effectiveness research." *Value Health* 13(8): 989-997.
53. Matak, D., Brodaczevska, K. K., Lipiec, M., Szymanski, L., Szczylik, C., **Czarnecka, A. M.** (2017). "Colony, hanging drop, and methylcellulose three dimensional hypoxic growth optimization of renal cell carcinoma cell lines." *Cytotechnology* 69(4): 565-578.
54. Matak, D., Brodaczevska, K. K., Szczylik, C., Koch, I., Myszczyzyn, A., Lipiec, M., Lewicki, S., Szymanski, L., Zdanowski, R., **Czarnecka, A. M.** (2017). "Functional significance of CD105-positive cells in papillary renal cell carcinoma." *BMC Cancer* 17(1): 21.
55. Matak, D., Szymanski, L., **Czarnecka, A. M.**, Bartnik, E., Szczylik, C. (2013). "Clear Cell Renal Cell Cancer Tumor-Propagating Cells: Molecular Characteristics." *Curr Signal Transduct Ther* 8(3): 229-239.
56. Matak, D., Szymanski, L., Szczylik, C., Sledziwski, R., Lian, F., Bartnik, E., Sobocinska, A., **Czarnecka, A. M.** (2015). "Biology of renal tumour cancer stem cells applied in medicine." *Contemp Oncol (Pozn)* 19(1A): A44-51.
57. Molina, A. M., Jia, X., Feldman, D. R., Hsieh, J. J., Ginsberg, M. S., Velasco, S., Patil, S., Motzer, R. J. (2013). "Long-term response to sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma." *Clin Genitourin Cancer* 11(3): 297-302.
58. Morton, S. C., Costlow, M. R., Graff, J. S., Dubois, R. W. (2016). "Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder." *J Clin Epidemiol* 71: 3-10.
59. Motzer, R. J., Bander, N. H., Nanus, D. M. (1996). "Renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 335(12): 865-875.
60. Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., Grunwald, V., Thompson, J. A., Figlin, R. A., Hollaender, N., Kay, A., Ravaud, A. (2010). "Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors." *Cancer* 116(18): 4256-4265.
61. Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., Oudard, S., Negrier, S., Szczylik, C., Pili, R., Bjarnason, G. A., Garcia-del-Muro, X., Sosman, J. A., Solska, E., Wilding, G., Thompson, J. A., Kim, S. T., Chen, I., Huang, X., Figlin, R. A. (2009). "Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma." *J Clin Oncol* 27(22): 3584-3590.
62. Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., Rixe, O., Oudard, S., Negrier, S., Szczylik, C., Kim, S. T., Chen, I., Bycott, P. W., Baum, C. M., Figlin, R. A. (2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 356(2): 115-124.

63. Mulders, P. (2009). "Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms." *BJU Int* 104(11): 1585-1589.
64. Myszczyzyn, A., **Czarnecka, A. M.**, Matak, D., Szymanski, L., Lian, F., Kornakiewicz, A., Bartnik, E., Kukwa, W., Kieda, C., Szczylik, C. (2015). "The Role of Hypoxia and Cancer Stem Cells in Renal Cell Carcinoma Pathogenesis." *Stem Cell Rev* 11(6): 919-943.
65. Nishizawa, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Tamura, Y., Mori, T., Kanaseki, T., Kamiguchi, K., Asanuma, H., Morita, R., Sokolovskaya, A., Matsuzaki, J., Yamada, R., Fujii, R., Kampinga, H. H., Kondo, T., Hasegawa, T., Hara, I., Sato, N. (2012). "HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells." *Cancer Res* 72(11): 2844-2854.
66. Oates, J. E., Grey, B. R., Addla, S. K., Samuel, J. D., Hart, C. A., Ramani, V. A., Brown, M. D., Clarke, N. W. (2009). "Hoechst 33342 side population identification is a conserved and unified mechanism in urological cancers." *Stem Cells Dev* 18(10): 1515-1522.
67. Osusky, K. L., Hallahan, D. E., Fu, A., Ye, F., Shyr, Y., Geng, L. (2004). "The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation, and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing tumor vessels." *Angiogenesis* 7(3): 225-233.
68. Patyna, S., Laird, A. D., Mendel, D. B., O'Farrell A, M., Liang, C., Guan, H., Vojtkovsky, T., Vasile, S., Wang, X., Chen, J., Grazzini, M., Yang, C. Y., Haznedar, J. O., Sukbuntherng, J., Zhong, W. Z., Cherrington, J. M., Hu-Lowe, D. (2006). "SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and antitumor activity." *Mol Cancer Ther* 5(7): 1774-1782.
69. Pode-Shakked, N., Metsuyanin, S., Rom-Gross, E., Mor, Y., Fridman, E., Goldstein, I., Amariglio, N., Rechavi, G., Keshet, G., Dekel, B. (2009). "Developmental tumorigenesis: NCAM as a putative marker for the malignant renal stem/progenitor cell population." *J Cell Mol Med* 13(8B): 1792-1808.
70. Pode-Shakked, N., Shukrun, R., Mark-Danieli, M., Tsvetkov, P., Bahar, S., Pri-Chen, S., Goldstein, R. S., Rom-Gross, E., Mor, Y., Fridman, E., Meir, K., Simon, A., Magister, M., Kaminski, N., Goldmacher, V. S., Harari-Steinberg, O., Dekel, B. (2013). "The isolation and characterization of renal cancer initiating cells from human Wilms' tumour xenografts unveils new therapeutic targets." *EMBO Mol Med* 5(1): 18-37.
71. Rini, B. I., Small, E. J. (2005). "Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma." *J Clin Oncol* 23(5): 1028-1043.
72. Rini, B. I., Sosman, J. A., Motzer, R. J. (2005). "Therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: biology, clinical results and future development." *BJU Int* 96(3): 286-290.
73. Rodriguez-Vida, A., Strijbos, M., Hutson, T. (2016). "Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma." *ESMO Open* 1(3): 1-14.

74. Stuelten, C. H., Mertins, S. D., Busch, J. I., Gowens, M., Scudiero, D. A., Burkett, M. W., Hite, K. M., Alley, M., Hollingshead, M., Shoemaker, R. H., Niederhuber, J. E. (2010). "Complex display of putative tumor stem cell markers in the NCI60 tumor cell line panel." *Stem Cells* 28(4): 649-660.
75. Szymanski, L., Matak, D., Bartnik, E., Szczylik, C., **Czarnecka, A. M.** (2016). "Thyroid Hormones as Renal Cell Cancer Regulators." *J Signal Transduct* 2016: 1362407.
76. Ueda, K., Ogasawara, S., Akiba, J., Nakayama, M., Todoroki, K., Sanada, S., Suekane, S., Noguchi, M., Matsuoka, K., Yano, H. (2013). "Aldehyde dehydrogenase 1 identifies cells with cancer stem cell-like properties in a human renal cell carcinoma cell line." *PLoS One* 8(10): e75463.
77. Van Belle, S. J.-P. (2004). "What is the value of hemoglobin as a prognostic and predictive factor in cancer?" *European Journal of Cancer Supplements* 2(2): 11-19.
78. Xin, H., Zhang, C., Herrmann, A., Du, Y., Figlin, R., Yu, H. (2009). "Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells." *Cancer Res* 69(6): 2506-2513.

20/08/2014

dr n. med. Anna M. Czarnecka
onkolog kliniczny
2456532

Anna Czarnecka