

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko.

Leszek Satora

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

doktor nauk rolniczych Rada Wydziału Rybactwa Morskiego i Technologii Żywności Akademii Rolniczej w Szczecinie, 1999. Rozprawa doktorska: "Wykorzystanie żołądka jako dodatkowego narządu oddechowego na przykładzie *Ancistrus multispinnis* (Cuvier et Valenciennes) Siluriformes, Teleostei".

studia podyplomowe Podstawy Zarządzania. Wydział Zarządzania Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 1998.

magister biologii Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 1990.

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

1989-2000 Zakład Anatomii Porównawczej Kręgowców, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków (asystent dydaktyczno-naukowy)

- 2001-2011** Ośrodek Informacji Toksykologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński (starszy specjalista naukowo badawczy – biolog)
- 2011-2013** Ośrodek Informacji Toksykologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński (adiunkt ½ etatu, przez 1,5 roku)
- 2014-2018** Katedra Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Instytut Biotechnologii, Uniwersytet Rzeszowski (adiunkt)
- Od 2018** Współpraca z Pomorskim Centrum Toksykologii (umowa o dzieło)
- Od 2019** Konsultant ds. naukowych w Krakowskim Ośrodku Diagnostyki i Psychoterapii

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

Tytuł osiągnięcia:

„Proliferacja komórek nabłonka płaskiego w przewodzie pokarmowym wybranych gatunków ryb jako adaptacja do oddychania powietrzem w warunkach wodnej hipoksji. Implikacje dla nowotworzenia”

Cykl publikacji dotyczących osiągnięcia naukowego:

Satora L., Koziół K., Żebrowski J. Squamous epithelium formation in the respiratory intestine of the bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei). *Acta Histochemica*. 2017 Jun;119(5):563-568.

doi: 10.1016/j.acthis.2017.05.010. Elsevier.

IF₂₀₁₇ - 1,652; IF_{5 year}- 1,739; punkty MNiSW – 70

Mytych J, **Satora L**, Koziol K. Confirmation of the immunoreactivity of monoclonal anti-human C-terminal EGFR antibodies in bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei) by Western Blot method. *Acta Histochemica*. 2018 Feb;120(2):151-153.

doi: 10.1016/j.acthis.2017.12.002. Elsevier.

IF₂₀₁₈ - 1,652; IF_{5 year}- 1,739; punkty MNiSW – 70

Satora L, Mytych J, Bilaska-Kos A. The presence and expression of the HIF-1 α in the respiratory intestine of the bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei). *Fish Physiology Biochemistry*. 2018 Oct;44(5):1291-1297.

doi: 10.1007/s10695-018-0520-2. Springer.

IF₂₀₁₈ - 1,729; IF_{5 year}- 1,832; punkty MNiSW – 70

Satora L, Koziol K, Waldman W, Mytych J. Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in stomach and diverticulum of *Otocinclus affinis* (Steindachner, 1877) as a potential element of the epithelium remodeling mechanism. *Acta Histochemica*. 2019a Feb;121(2):151-155.

doi: 10.1016/j.acthis.2018.11.008. Elsevier.

IF₂₀₁₉ - 1,652; IF_{5 year}- 1,739; punkty MNiSW – 70

Satora L, Mytych J, Bilaska-Kos A, Koziol K. From epithelial remodelling to carcinogenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2019b Aug 2. pii: S0079-6107(19)30080-X.

doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.08.001. Elsevier.

IF₂₀₁₉ - 2,703; IF_{5 year}- 2,799; punkty MNiSW – 100

Satora L, Mytych J, Bilaska-Kos A, Koziol K. Chemoreceptors as a key to understanding carcinogenesis process. 2019c. *Seminars in Cancer Biology*. In press. Elsevier.

pii: S1044-579X(19)30230-5. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.003.

IF 2019- 9,658; IF_{5 year} -10,023; punkty MNiSW – 140

Sumaryczny IF= 19,046

Sumaryczny IF_{5year}=19,871

Punkty MNiSW= 520

Wprowadzenie

Wyjście z wody na ląd zwierząt kręgowych było jednym z najważniejszych wydarzeń, jakie miały miejsce w ciągu prawie 4 mld lat ewolucji życia na Ziemi. Opanowanie lądów wiązało się z wieloma przystosowaniami do nowego środowiska życia. Jednym z nich było wykształcenie narządów służących do oddychania powietrzem. Niestety, nie zachowały się żadne pozostałości paleontologiczne, na podstawie których można wnioskować o funkcjonowaniu i fizjologii pierwszych narządów oddechowych kręgowców lądowych, dlatego zmuszeni jesteśmy do badania gatunków żyjących współcześnie i na tej podstawie do czynienia pewnych uogólnień (Graham, 1997; Satora, 1998).

Do chwili obecnej opisano około 400 gatunków ryb posiadających zdolność do oddychania powietrzem. W większości są to gatunki tropikalne żyjące w wodach słodkich charakteryzujących się okresowym występowaniem stanów wodnej hipoksji (Graham, 1997). Wszystkie dodatkowe narządy oddechowe opisane u ryb charakteryzują się występowaniem płaskiego nabłonka (typu pneumocyty), stanowiącego również wyściółkę płuc kręgowców lądowych, umożliwiającego dyfuzję gazów oraz gęstą siecią naczyń krwionośnych kapilarnych usytuowanych tuż pod nim. Obie te cechy występują jednocześnie (Satora, 1998). Autorzy badający dodatkowe narządy oddechowe koncentrują się głównie na opisie miejsca występowania nabłonka oddechowego. Sugerują jednocześnie, że jest on stale obecny umożliwiając tym samym dyfuzję gazów. Jednak, o ile płaski nabłonek oddechowy jest

faktycznie stałą wyściółką takich organów jak płuca ryb dwudysznych i wielopłetwców, pęcherze oddechowe, uchylki jamy skrzelowej czy worki powietrzne, to w przypadku przewodu pokarmowego może istnieć sytuacja odmienna (Nelson, 2014).

Badania nad żołądkiem *Ancistrus multispinnis* (Couvier et Valenciennes) wykorzystywanym jako dodatkowy narząd oddechowy wykazały obecność nabłonka płaskiego, pneumocytów typu I i II, charakterystycznego dla wyściółki płuc kręgowców lądowych (Satora, 1998). **Wyniki tych obserwacji zostały zamieszczone wraz ze zdjęciami w „Fish Physiology Volume 30, The multifunctional gut of fish, Edited by Anthony P. Farrell and Colin J. Brauner 2011”.** Dodatkowo inni autorzy potwierdzili występowanie nabłonka płaskiego, pneumocytów typu I w przewodach pokarmowych zaadoptowanych jako dodatkowe narządy oddechowe u kolejnych gatunków ryb. We wszystkich przypadkach bariera powietrze-krew opisywana w przewodzie pokarmowym jest zbudowana z trzech cienkich warstw: śródbłonka włosowatego naczynia krwionośnego, błony podstawnej i pokrywających ją cienkich wypustek komórek nabłonka płaskiego. Jej minimalna zmierzona grubość wynosi 0,18 μ (Satora, 1998). Jednoczesne pogodzenie funkcji trawiennej z oddechową stanowi duże wyzwanie dla organizmu ryb wykorzystujących przewód pokarmowy jako dodatkowy narząd oddechowy w warunkach wodnej hipoksji. Tak cienki i delikatny nabłonek jest narażony na uszkodzenia mechaniczne powodowane cząstkami pokarmowymi, działaniem kwasów występujących w przewodzie pokarmowym, zaś sugerowana przez niektórych autorów produkcja dużej ilości śluzu w celu zabezpieczenia go w znacznym stopniu utrudnia, czy wręcz uniemożliwia dyfuzję gazów. Tym samym trudno jest przyjąć, że jest on stale obecny w przewodzie pokarmowym tych ryb. Wydaje się, że gatunki te muszą posiadać pewne szczególne adaptacje morfologiczne i fizjologiczne (Nelson, 2014).

Z drugiej strony przewód pokarmowy, ze względu na bogate unaczynienie i stałą łączność z jamą gębową, wydaje się miejscem uprzywilejowanym, w którym mogą się rozwijać powierzchnie oddechowe (Nelson, 2014). Dane literaturowe, opisujące wykorzystywanie przez niektóre gatunki ryb przewodu pokarmowego jako narządu wspomagającego oddychanie w okresie niedotlenienia, informują również o nie pobieraniu wówczas przez nie pokarmu.

Hipoteza badawcza

Na tej podstawie przyjąłem hipotezę o przebudowie nabłonka (*ang. epithelial remodelling*) i proliferacji komórek nabłonka płaskiego, zachodzącej w przewodzie pokarmowym adoptowanym przez niektóre gatunki ryb jako dodatkowy narząd oddechowy w warunkach wodnej hipoksji. Celem badań było wykazanie potencjalnej zdolności do proliferacji komórek nabłonka płaskiego i tym samym jego przebudowy w przewodach pokarmowych (zastępowanie enterocytów charakterystycznych dla przewodu pokarmowego przez pneumocyty). Do badań wykorzystałem gatunki opisywane jako nie obligatoryjnie oddychające powietrzem: kiryska spizowego *Corydoras aeneus* (Gill, 1858) i otoska *Otocinclus affinis* (Steindachner, 1877) (Graham, 1997).

W przypadku *O. affinis* w badaniach wykorzystałem żołądek, któremu jest przypisywana (nie potwierdzona do tej pory w badaniach mikroskopowych) funkcja dodatkowego narządu oddechowego i ślepy uchylek, który ewentualnie miał spełniać funkcje oddechowe, hydrostatyczne oraz akustyczne (Graham, 1997).

Wybór metody

Czynniki wzrostu regulują wzrost i rozwój licznych organów w tym płuc. Większość z nich kieruje aktywnością mitotyczną komórek. Wiele na to wskazuje, że epidermalny czynnik wzrostu EGFR bierze udział w morfogenezie płuc ssaków (badania na zarodkach myszy i

królików), jest również odpowiedzialny za różnicowanie się nabłonka oddechowego. Badania eksperymentalne na zarodkach myszy wykazały, że jego brak powoduje niedostateczne wykształcenie pęcherzyków płucnych i znaczną (50%) redukcję powierzchni płuc, jak również znaczne zmniejszenie ilości ciałek blaszkowatych (lamellarnych), będących magazynem substancji powierzchniowo czynnej (surfaktantu), obecnych w pneumocytach typu II (Miettinen et al., 1997, Satora, 1998). Jednak do chwili obecnej mało jest informacji dotyczących funkcjonowania EGFR u ryb w przeciwieństwie do ssaków. Może to być związane z brakiem przeciwciał testowanych na rybach.

Przeciwciała skierowane przeciwko Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) są używane do wykrywania aktywnych, proliferujących komórek nabłonkowych, w których receptor ulega ekspresji. Stosuje się je głównie w diagnostyce nowotworów płaskonabłonkowych (Gröbe et al., 2015). Zastosowane w moich badaniach, posłużyły jako wskaźnik proliferacji komórek nabłonka płaskiego, którego obecność jest niezbędna w dodatkowych narządach oddechowych opisywanych u ryb. W badaniach wykorzystałem monoklonalne mysie oraz królicze przeciwciała (pochodzące od trzech różnych producentów) skierowane przeciwko wewnątrzkomórkowej domenie ludzkiego EGFR (C-koniec).

Jednym z najważniejszych elementów odpowiedzi komórkowej na brak tlenu jest czynnik transkrypcyjny indukowany przez hipoksję (*ang. hypoxia inducible factor 1*; HIF 1). Jego charakterystyczną cechą jest stabilizacja i wykazywanie aktywności czynnika transkrypcyjnego występująca w stanach hipoksji. W warunkach normoksji jest on konstytutywnie produkowany i degradowany (Masoud & Li, 2015). Ponieważ stany wodnej hipoksji były i są nadal najważniejszym czynnikiem indukującym oddychanie powietrzem wśród ryb (Graham, 1997), postanowiłem wykorzystać przeciwciała (kozie) HIF-1 α (Y-15) w badaniach przewodu pokarmowego *C. aeneus*. W obserwacjach wykorzystałem również spektrofotometrię w podczerwieni z transformacją Fouriera do badań porównawczych

oddechowych i pokarmowych części przewodu pokarmowego. Dodatkowo przeprowadziłem badania ekspresji genu *EGFR* i *HIF 1 α* oraz ilościową analizę białka EGFR z zastosowaniem technik PCR i Western Blot.

Wyniki

Corydoras - EGFR

Przeprowadzone badania immunohistochemiczne z wykorzystaniem mikroskopu świetlnego i przeciwciał skierowanych przeciwko EGFR wykazały obecność tego czynnika w tkance pochodzącej z części trawiennej i oddechowej przewodu pokarmowego *C. aeneus*. Intensywność immunoreakcji była bardzo silna w oddechowej części jelita, szczególnie w niektórych komórkach nabłonka i leżącej pod nimi tkance łącznej, podczas gdy w komórkach mięśniowych, immunoreakcja była słabsza. Wszystkie komórki w okolicy błony śluzowej wykazywały immunoreaktywność w obrębie cytoplazmy i szczególnie silną reakcję w jądrze komórkowym.

W części trawiennej jelita kiryska spizowego, pozytywną reakcję immunohistochemiczną dla EGFR zaobserwowano w obrębie kolumnowych komórek nabłonka, tkance łącznej i komórek mięśni gładkich. Intensywność reakcji immunologicznej w obrębie komórek nabłonkowych i tkanki łącznej była umiarkowana. Reakcja występowała w obrębie cytoplazmy i jądra. Nie było różnicy w intensywności immunobarwienia jądrowego i cytoplazmatycznego. Słabą reakcję obserwowano w jądrach komórek mięśniowych i w cytoplazmie. Przeprowadzona kontrola reakcji immunohistochemicznej (próba ślepa) nie wykazała reakcji dla EGFR zarówno w oddechowej jak i pokarmowej części jelita *C. aeneus*.

Zróznicowana ekspresja *EGFR* w badanych tkankach została również wykazana metodą Western Blot, a uzyskane wyniki korespondowały z wynikami immunohistochemicznej detekcji EGFR. Zwiększona ekspresja *EGFR* w oddechowej części jelita *C. aeneus* wskazuje na wyższą aktywność proliferacyjną nabłonka płaskiego i angiogenezę, tworząc tym samym warunki do powstawania cienkiej bariery powietrze-krew. Wydaje się, że proces ten może być stymulowany przez stan hipoksji, która indukuje gen *HIF-1 α* (czynnik indukujący hipoksję-1 α), który aktywuje następnie EGFR.

Ponieważ w obserwacjach wykorzystywano ssacze przeciwciała, koniecznym było przeprowadzenie również badania potwierdzającego immunoreaktywności monoklonalnego anty-ludzkiego przeciwciała EGFR w obserwacjach *C. aeneus*. Wyniki analizy Western Blot na homogenatach z części trawiennej i oddechowej kiryska spiżowego potwierdziły immunoreaktywność domeny anty-cytoplazmatycznej (C-koniec) ludzkiego przeciwciała EGFR o paśmie białkowym około 180 kDa (masa cząsteczkowa EGFR). Oznacza to wysoką homologię domeny EGFR między tymi gatunkami i możliwość zastosowania takiego przeciwciała w prowadzonych przez nas badaniach przewodu pokarmowego kiryska spiżowego. Statystycznie istotnie wyższą ekspresję *EGFR* obserwowano w części oddechowej jelita w porównaniu z częścią trawienną. Oznacza to wyższą aktywność proliferacyjną komórek nabłonka i angiogenezę w tej części przewodu pokarmowego (Satora et al., 2017; Mytych et al., 2018).

Corydoras - FTIR

Porównanie części oddechowej i pokarmowej jelita *C. aeneus* z użyciem spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) wykazało różnice pomiędzy nimi w udziale poszczególnych struktur drugorzędowych białek oraz obniżony poziom związków fenolowych w oddechowej części przewodu pokarmowego, co świadczy o ustaniu funkcji

pokarmowej w tej części jelita i podtrzymuje hipotezę o czasowej przebudowie nabłonka (Satora et al., 2017).

Otocinclus - EGFR

Wyniki badań immunohistochemicznych żołądka i uchyłka *O. affinis* wykazały dodatnie immunobarwienie EGFR. Natężenie immunoreakcji było bardzo silne w żołądku w porównaniu z uchyłkiem. Wszystkie komórki nabłonka żołądka wykazywały bardzo wysoką immunoreaktywność zlokalizowaną w cytoplazmie, podczas gdy komórki tkanki łącznej wykazywały mniej intensywną reakcję. Bardzo słabą immunoreaktywność zaobserwowano w pojedynczych komórkach uchyłka w obrębie cytoplazmy komórek nabłonka. Na skrawkach kontrolnych inkubowanych w obecności surowicy nieodpornościowej zamiast pierwotnego przeciwciała, wszystkie komórki żołądka i uchyłka nie wykazywały żadnej immunoreakcji na EGFR.

Zarówno w żołądku, jak i uchyłku *O. affinis* potwierdzono ekspresję *EGFR*. Jednak, poziom ekspresji genu *EGFR* był znacząco silniejszy w żołądku niż w uchyłku. Co więcej, porównanie gęstości optycznych (znormalizowanych do poziomów genu *ACTB*, stosowanych jako kontrola ładowania) ujawniło wyższą ekspresję genu *EGFR* w żołądku niż w uchyłku badanego jelita o 2,0169 razy. Różnica ta jest statystycznie istotna ($p = 0,0148$). Ponadto, wyniki uzyskane podczas analizy Western Blot potwierdziły, że zwiększona ekspresja genu *EGFR* przekłada się na zwiększoną syntezę białka EGFR. Ilościowa analiza liczebności białka EGFR ujawniła jego wyższy poziom w żołądku niż w uchyłku *O. affinis*. Obserwowana różnica charakteryzowała się 5,0381-krotnym wzrostem, wynik istotny statystycznie ($p = 0,0154$) (Satora et al., 2019a).

Corydoras - HIF-1 α

Badania PCR wykazały wyższą ekspresję *HIF-1 α* (czynnik indukujący hipoksję) w oddechowej części jelita *C. aeneus* w porównaniu z częścią pokarmową. Ponadto, badania immunolokalizacji z użyciem przeciwciał specyficznych dla HIF-1 α przeprowadzone z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego transmisyjnego (TEM) wykazały obecność epitopów HIF-1 α w przewodzie pokarmowym *C. aeneus*. W oddechowej części jelita, widoczne były liczne skupiska cząsteczek złota. Przeprowadzone badania pokarmowej części jelita kiryska spizowego wykazały obecność pojedynczych receptorów znakowanych cząsteczkami złota. Kontrola (próba ślepa) nie wykazała występowania receptorów HIF-1 α zarówno w oddechowej jak i pokarmowej części jelita *C. aeneus* (Satora et al., 2018).

Otrzymane wyniki, w połączeniu z obserwacjami innych autorów dotyczących zachowania kiryska spizowego i otoska podczas wodnej hipoksji, skłaniają do podtrzymania hipotezy o przebudowie (remodelingu) nabłonka w obrębie przewodu pokarmowego w warunkach niedotlenienia, polegającego na zastępowaniu enterocytów przez proliferujące komórki nabłonka płaskiego, pneumocyty typu I. Niezwykle cenną sugestią wynikającą z przeprowadzonych obserwacji jest to, że najprawdopodobniej proces proliferacji nabłonka płaskiego stymulowany hipoksją ustaje w warunkach normoksji. Wydaje się, że zdolność do przebudowy nabłonka w obrębie przewodu pokarmowego wykorzystywanego w warunkach hipoksji jako dodatkowy narząd oddechowy była bardzo korzystna dla ryb i utrwaliła się. Może o tym świadczyć wykazana wysoka homologia domen EGFR i HIF 1 α ryb i ssaków (Mytych et al., 2018; Satora et al., 2018; 2019a).

Implikacje dla nowotworzenia

Otrzymane wyniki wpisują się i potwierdzają (jako pierwsze) teorię oddziaływania międzykankowego Tissue Organisation Field Theory (TOFT) proponowaną przez Sonnenschein & Soto (2016), zgodnie z którą komórki organizmu dążą do osiągnięcia stanu

docelowego jakim jest proliferacja i przemieszczanie się. Brak procesów (proliferaacji i przemieszczania) utrzymywany jest przez siły oddziaływania pomiędzy tkankami i komórkami organizmu. Zaburzenie tego stanu poprzez różne czynniki (wewnętrzne i zewnętrzne) powoduje przywrócenie komórek do stanu domyślnego jakim jest ich proliferacja, w efekcie czego rozpoczyna się proces nowotworowy. U badanych gatunków ryb, wykorzystujących przewód pokarmowy do oddychania powietrzem, stany niedotlenienia wydają się być czynnikiem rozpoczynającym „kaskadę zdarzeń”. Hipoksja, najprawdopodobniej percepowana jest przez wyspecjalizowane chemoreceptory (komórki neuroepitelialne NEC), które następnie emitują sygnał do HIF 1 α i EGFR, kluczowych elementów umożliwiających przywrócenie stanu domyślnego komórkom. W efekcie prowadzi to do proliferacji komórek nabłonka płaskiego. Jednocześnie zasugerowano, że u przebadanych gatunków ryb, procesy proliferacji komórek nabłonka płaskiego są pod ścisłą kontrolą. Wydaje się, że stan normoksji (w tym wypadku lepszej dostępności tlenu) hamuje namnażanie nabłonka płaskiego. Sam mechanizm różnicowania komórek nabłonka płaskiego w przewodzie pokarmowym badanych gatunków ryb pozostaje w sferze domysłów i wymaga przeprowadzenia badań eksperymentalnych z wykorzystaniem układów o zróżnicowanym wysyceniu tlenu (hipoksja i normoksja) (Satora et al., 2019a; Satora et al., 2019b; 2019c).

Potencjalne wykorzystanie

Procesy nowotworowe – naturalny model badawczy do obserwacji procesów inicjujących i hamujących proliferację komórek nabłonka płaskiego

Podczas rozwoju płuc ssaków, nieodróżnicowane komórki sześciennie tworzące wyściółkę dystalnych przestrzeni różnicują się w pneumocyty I i II typu. EGFR odgrywa zasadniczą rolę w tym procesie (Miettinen et al., 1997). Z drugiej jednak strony zwiększone

poziomy EGFR są związane ze złośliwą transformacją komórek nabłonka płaskiego, np. w płaskonabłonkowym raku płuc i przełyku (Gröbe et al., 2014). Natomiast zwiększona aktywność HIF-1, uważana jest za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za aktywację angiogenezy nowotworowej (Masoud & Li, 2015). Przeprowadzone badania wykazały silną aktywność EGFR w oddechowej części jelita *C. aeneus* i *O. affinis*, oraz HIF-1 α u kiryska spiżowego (Satora et al., 2017; Mytych et al., 2018; Satora et al., 2018; 2019a). Zaproponowano swoisty „remodeling” nabłonka tj. proliferację płaskich komórek w obrębie części przewodu pokarmowego wykorzystywanego jako dodatkowy narząd oddechowy i zastępowanie przez nie enterocytów. Proces ten jest stymulowany przez hipoksję: sugeruje się, że stany niedotlenienia rozpoczynają „kaskadę zdarzeń”, która poprzez indukcję HIF-1 α , aktywuje EGFR, co w rezultacie prowadzi do proliferacji komórek nabłonka płaskiego (Satora et al., 2018, 2019a; 2019b; 2019c).

Powstawanie nowotworów jest jednym z najbardziej intrygujących problemów współczesnej biologii i medycyny. Dominująca teoria dotycząca tego tematu Somatic Mutation Theory (SMT) zakłada, że za nowotworzenie, najogólniej ujmując, odpowiedzialne są złośliwe mutacje genów zachodzące w pojedynczej komórce prowadzące do niekontrolowanych i nieograniczonych podziałów. Do transformacji nowotworowych może również przyczynić się utrata przez komórki zdolności do rozpoznawania sygnałów antywzrostowych, a także zaburzenia naprawy defektów DNA, przypadkowych lub powstałych w wyniku ekspozycji na czynnik karcinogeny. Obecnie teoria SMT wyznacza główny kierunek badań eksperymentalnych nad powstawaniem nowotworów.

W przeciwieństwie do teorii SMT, teoria TOFT zakłada, że u podstaw procesu nowotworowego leżą czynniki zaburzające oddziaływania pomiędzy tkankami. Powyższe sprawia, że komórki „powracają do stanu wyjściowego” i zaczynają proliferować w sposób niekontrolowany (na wzór komórek embrionalnych). Do chwili obecnej nie zaproponowano

jednak modelu badawczego, na którym można by eksperymentalnie potwierdzić teorię oddziaływania tkankowego (TOFT).

W przeprowadzonych badaniach z powodzeniem wykorzystano przeciwciała EGFR używane do badania proliferujących komórek nowotworowych u człowieka (nowotwory płaskonabłonkowe). Wykazano zasadność ich stosowania u ryb oraz zwrócono uwagę na duplikację DNA, która występuje w przypadku nowotworów u ludzi (Chang et al., 2019). U przebadanych gatunków ryb DNA jest również duplikowany (Laisney et al., 2010). Dalsze zrozumienie procesów kontrolujących aktywność HIF-1 α ma kluczowe znaczenie dla opracowania nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych w wielu chorobach, takich jak nowotwory i zaburzenia naczyniowe.

Tegoroczna Nagroda Nobla (2019) z dziedziny medycyny/fizjologii przyznana Williamowi G. Kaelinowi Jr., Sir Peteowi J. Ratcliffe'owi i Greggowi J. Semenza za odkrycie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za dostosowywanie się komórek do dostępności tlenu potwierdza sugerowane przeze mnie w 2017r przemiany zachodzące w przewodzie pokarmowym ryb wykorzystywanym jako dodatkowy narząd oddechowy (Satora, et al., 2017). Zdaniem laureatów Nagrody Nobla, nasilone niedotlenieniem mechanizmy adaptacyjne obserwowane w rozwoju i progresji większości nowotworów, stanowią dziś cel licznych terapii antynowotworowych i mogą być bardzo pomocne w opracowaniu terapii onkologicznych.

Wydaje się, że gatunki ryb, adaptujących przewód pokarmowy jako dodatkowy narząd oddechowy w warunkach hipoksji, są doskonałym „naturalnym” modelem badawczym do poznania procesów nowotworowych wpisującym się dodatkowo w teorię TOFT. Regulując ilość tlenu rozpuszczonego w wodzie (hypoksja vs normoksja) można badać zarówno czynniki stymulujące, jak również hamujące proliferację komórek nabłonka płaskiego (Satora et al., 2019a; 2019b; 2019c). Eksperymentalne potwierdzenie teorii oddziaływania

tkankowego wyznacza zupełnie nowy model badań eksperymentalnych nad procesami nowotworowymi, które mogą przyczynić się do opracowania skutecznych metod terapeutycznych.

Proliferacja pneumocytów I typu

Pneumocyty I typu, stanowią 95% wyściółki pęcherzyków płucnych ssaków, maksymalizują powierzchnię wymiany gazowej, jednocześnie minimalizując barierę powietrze-krew. U ssaków komórki te utraciły zdolność do proliferacji, a po uszkodzeniu są zastępowane przez komórki typu II odpowiedzialne głównie za produkcję czynnika powierzchniowo czynnego – surfaktantu (Satora et al., 2019a). Jednakże przeprowadzone badania wskazują, że u ryb wykorzystujących przewód pokarmowy jako dodatkowy narząd oddechowy stany wodnej hipoksji indukują proliferację komórek nabłonka płaskiego typu I. Co więcej, sugeruje się, że mechanizm ten powstał i został utrwalony niezależnie w kilku grupach ryb wykorzystujących przewód pokarmowy jako dodatkowy narząd oddechowy. W świetle przeprowadzonych obserwacji wydaje się, że gatunki ryb adaptujące przewód pokarmowy do oddychania powietrzem w warunkach niedotlenienia są również doskonałym naturalnym modelem do obserwacji procesów sterowania proliferacją komórek nabłonka płaskiego typu pneumocyty I rzędu. Wydaje się, że proces ten będzie można obserwować w zależności od stymulowania warunków eksperymentalnych (stany hipoksji) i tym samym znaleźć czynniki molekularne odpowiedzialne za proliferację i formowanie się pneumocytów I rzędu.

Powstanie płuc kręgowców lądowych

Płuca kręgowców lądowych powstały jako uchylek przedniej części przewodu pokarmowego (Graham 1997; Icardo, 2018). Niestety nie zachowały się żadne kopalne

pozostałości mogące świadczyć o funkcjonowaniu pierwszych płuc kręgowców. Dlatego zdani jesteśmy na badanie gatunków żyjących współcześnie i na tej podstawie do czynienia pewnych uogólnień (Satora, 1998). Kolejnym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonej serii badań jest przypuszczenie, że pierwotne adaptacje do oddychania powietrzem polegały właśnie na tworzeniu miejsc w obrębie przewodu pokarmowego umożliwiających dyfuzję gazów. Można też założyć, że powstanie płuc kręgowców lądowych mogło wiązać się z proliferacją komórek nabłonka płaskiego i stopniowym powiększaniem uchyłka oddechowego w przedniej części przewodu pokarmowego. Sugeruje się, że tak właśnie mógł wyglądać proces prowadzący do powstania wyspecjalizowanych narządów oddechowych kręgowców lądowych. Tym samym badania procesów przystosowujących przewód pokarmowy ryb do oddychania powietrzem w warunkach wodnej hipoksji dają możliwość poznania pierwszych etapów powstawania płuc kręgowców lądowych (Satora et al., 2019a; 2019b; 2019c).

Bibliografia

Chang, H., Yang, Y., Lee, J.S., Jheon, S.H., Kim, Y.J., Chung, J.H. 2019. Epidermal growth factor receptor gene amplification predicts worse outcome in patients with surgically resected nonadenocarcinoma lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 20, 7-12

Graham, J. B., 1997. *Air-breathing Fishes. Evolution, diversity and adaptation*. Academic Press. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto.

Gröbe, A., Eichhorn, W., Fraederich, M., Kluwe, L., Vashist, Y., Wikner, J., Smeets, R., Simon, R., Sauter, G., Heiland, M., Blessmann, M. 2014. Immunohistochemical and FISH analysis of EGFR and its prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol. Med*. 43, 205-210.

- Icardo, J. M., 2018. Lungs and gas bladders: Morphological insights. *Acta Histochem.* 120, 605-612.
- Laisney, J. A., Braasch, I., Walter, R. B., Meierjohann, S., Scharl, M., 2010. Lineage-specific co-evolution of the Egf receptor/ligand signaling system. *BMC Evol. Biol.* 27, 10-27.
- Masoud, G. N, Li, W., 2015 HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 5, 378-89.
- Miettinen, P.J., Warburton, D., Bu, D., Zhao, J.S., Berger, J.E., Minoo, P., Koivisto, T., Allen, L., Dobbs, L., Werb, Z., Derynck, R., 1997. Impaired lung branching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev. Biol.* 186, 224-236.
- Mytych, J., Koziół, K., Satora, L., 2018. Confirmation of the immunoreactivity of monoclonal anti-human C-terminal EGFR antibodies in bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei) by Western Blot method. *Acta Histochem.* 120, 151–153.
- Nelson, J. A., 2014. Breaking wind to survive: fishes that breathe air with their gut. *J. Fish Biol.* 84, 554-576.
- Satora, L., 1998. Histological and ultrastructural study of the stomach of the air-breathing *Ancistrus multispinnis* (Siluriformes, Teleostei). *Can. J. Zool.* 76, 83-86.
- Satora, L., Koziół, K., Zebrowski, J., 2017. Squamous epithelium formation in the respiratory intestine of the bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei). *Acta Histochem.* 119, 563–568.
- Satora, L., Mytych, J., Bilaska-Kos, A. 2018. The presence and expression of the HIF-1 1α in the respiratory intestine of the bronze Corydoras *Corydoras aeneus* (Callichthyidae Teleostei). *Fish. Physiol. Biochem.* 44, 1291-1297.

Satora, L., Koziół, K., Waldman, W., Mytych, J. 2019a. Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in stomach and diverticulum of *Otocinclus affinis* (Steindachner, 1877) as a potential element of the epithelium remodeling mechanism. *Acta Histochem.* 121, 151-155

Satora, L., Mytych, J., Bilska, A., Koziół, K. 2019b. From epithelial remodeling to carcinogenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. In press.

Satora, L., Mytych, J., Bilska, A., Koziół, K. 2019c. Chemoreceptors as a key to understanding carcinogenesis process. *Seminars in Cancer Biology*. In press.

Sonnenschein, C., Soto, A. M., 2016. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 122, 70e76

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

Okres przed doktoratem (1990-1999)

Zakład Anatomii Porównawczej Kręgowców, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński

Pracując w Zakładzie Anatomii Porównawczej Kręgowców Instytutu Zoologii UJ w 1990 roku rozpocząłem, pod kierunkiem Prof. Michała Jakubowskiego, pracochłonne badania powierzchni oddechowej skrzel u trzech gatunków ryb należących do Perciformes: okonia *Perca fluviatilis* (L) (Satora i Jakubowski, 1995), jazgarza *Gymnocephalus cernuus* (L) oraz sandacza *Stizostedion lucioperca* (L). Obserwacje prowadziłem z wykorzystaniem najnowszych komputerowych technik pomiarowych. Aby uzyskać jak najbardziej dokładny wynik dla każdego badanego osobnika wykonywałem po kilkaset pomiarów pojedynczych blaszek skrzelowych preparowanych z poszczególnych łuków skrzelowych. Kolejnym,

samodzielnie realizowanym tematem były obserwacje żołądka glonojada *Ancistrus multispinnis* (Couvier et Valenciennes) wykorzystywanego jako dodatkowy narząd oddechowy. Badania prowadziłem z użyciem mikroskopii świetlnej i elektronowej (TEM i SEM). Obserwacje w mikroskopie elektronowym transmisyjnym wykazały obecność w żołądku komórek nabłonka płaskiego, pneumocytów typu I i II, charakterystycznego dla wyściółki płuc kręgowców lądowych. Zaobserwowałem również gęstą sieć kapilarnych naczyń krwionośnych usytuowanych tuż pod powierzchnią nabłonka płaskiego. Wytworzona bariera powietrze-krew składała się z trzech cienkich warstw: wypustek komórek nabłonka, błony podstawnej i śródbłonka naczynia włosowatego. Opisałem również liczne komórki nabłonka z widocznymi ciałkami blaszkowatymi (lamellarnymi) będącymi najprawdopodobniej magazynem surfaktantu (substancji powierzchniowo czynnej) (Satora, 1998). Powyższe badania stały się następnie tematem mojej rozprawy doktorskiej.

Okres po doktoracie od 1999

Ośrodek Informacji Toksykologicznej Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński (2001-2013) – specjalista naukowo-techniczny biolog

W 2001 podjąłem pracę w charakterze starszego specjalisty - biologa w Ośrodku Informacji Toksykologicznej (OIT) Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJCM). Praca w OIT polegała przede wszystkim na przygotowaniu służbom medycznym opracowań dotyczących zatruc (konsultacji i informacji toksykologicznych). Od 2002 roku wykonywałem specjalistyczne analizy mikologiczne w materiale biologicznym. Rocznie przeprowadzałem około 150 analiz, które z jednej strony umożliwiały wczesną diagnostykę zatruc muchomorem zielonawym *Amanita phalloides* (Vaill. Ex Fr.) Secr. i jego odmianami *A. virosa* (Fr.) Bertill i *A. verna* (Bull.) Lam. 1783., a w konsekwencji szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego, z drugiej pozwoliły mi na prowadzenie

unikalnych badań. Jak wynika z danych Amerykańskiego Stowarzyszenia Ośrodków Informacji Toksykologicznej (American Association of Poison Control Center – AAPCC), aż w 95% przypadków nie udaje się ustalić ostatecznego rozpoznania gatunku grzyba powodującego zatrucie, w oparciu o wywiad, badanie fizykalne oraz podstawowe badania biochemiczne. Prowadzona przeze mnie diagnostyka mikologiczna umożliwiała za każdym razem dokładną identyfikację gatunku grzyba odpowiedzialnego za intoksykację.

Opracowałem ankietę dotyczącą warunków zbioru, transportu i przechowywania zebranych owocników grzybów oraz potraw grzybowych. W 2004 roku wysunąłem przypuszczenie w formie listu do redakcji czasopisma *Veterinary and Human Toxicology*, że to właśnie grzyby jadalne są główną przyczyną zatruc pacjentów Kliniki Toksykologii UJ CM, hospitalizowanych z powodu zatruc grzybami (Satora, 2004). Praca podsumowująca wyniki przeszło 500 obserwacji przypadków zatruc ukazała się w *Human and Experimental Toxicology* (Gawlikowski et al., 2015). Publikacja została wychwycona i opisana w *The Wall Street Journal* w dziale *Health & Wellness* pt. „Safe mushrooms cause most poisoning cases” Tuesday, July 14, 2015. Również, *The Ohio Mushroom Society* z USA opisało wyniki naszych badań i zamieściło je na swojej stronie:

<https://ohiomushroomsociety.wordpress.com/2015/08/10/poisoned-by-an-edible-mushroom/>.

Nasze obserwacje potwierdziły sugestię z 2004r dotyczącą zatruc grzybami . Pojawianie się w gatunkach jadalnych czynnika odpowiadającego za intoksykację jest związane z niewłaściwymi sposobami zbioru, transportu i przechowywania grzybów oraz potraw grzybowych. Zachowanie pewnych zasad postępowania z owocnikami grzybów jadalnych pozwala uniknąć zatrucia. Powyższe sugestie zostały potwierdzone przez kolejnych autorów prac dotyczących zatruc grzybami z Europy, Azji i USA. **W 2018r w czasopiśmie *Toxicon* prof. White i prof. Rumack wraz z współautorami zaproponowali nową kliniczną klasyfikację zatruc grzybami, rozszerzoną o opisane przez nas zatrucia powodowane**

przez gatunki jadalne, którym poświęcili osobny akapit. Dzięki temu nasze odkrycie na trwałe weszło do światowej literatury toksykologicznej.

Opracowałem zatrucia popularnymi grzybami halucynogennymi: muchomorem czerwonym *Amanita muscaria* (Gonn. & Rabenh.) Sacc.1887 (Satora et al., 2005) i muchomorem plamistym *Amanita pantherina* (DC.: Fr.) Krombh (Satora et al., 2006). Przebieg intoksykacji został bogato udokumentowany wynikami prowadzonych przeze mnie analiz mikologicznych oraz szczegółowych badań laboratoryjnych i skorelowany z klinicznym przebiegiem zatrucia. Dodatkowo, praca dotycząca przebiegu narażenia na toksyny zawarte w muchomorze plamistym została umieszczona w Toxicology Abstracts database ProQuest CSA. **Kolejny cykl moich obserwacji dotyczył przypadków zatruc powodowanych przez jadowite kręgowce, w szczególności przez gady i ryby. Pokłosem ich są publikacje w specjalistycznych periodykach takich jak Clinical Toxicology, Annales of Agriculture and Environmental Medicine, Wilderness & Environmental Medicine, Veterinary and Human Toxicology (Satora et al., 2003-2009), które następnie zostały umieszczone w toksykologicznych bazach danych, w tym również w najstarszym i najobszerniejszym programie medycznym MICROMEDEX, dzięki czemu są wykorzystywane przez służby medyczne na całym świecie.**

Prowadziłem również obserwacje przebiegu zatruc powodowanych przez rośliny i grzyby, które opublikowałem w Przeglądzie Lekarskim, wysoko ocenianym polskim specjalistycznym periodyku medycznym oraz prezentowałem je na licznych konferencjach. Na szczególne podkreślenie zasługuje ich praktyczne wykorzystanie przez lekarzy w Polsce, zarówno toksykologów, jak również pierwszego kontaktu, skutkujące właściwym zaopatrzeniem chorego w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych (SOR), eliminującym odległe skutki zatrucia (Szkolnicka et al., 2005; Satora et al., 2005-2009).

W latach 2002-2005 uczestniczyłem w badaniach sprawdzających świadomość prawną dotyczącą narkotyków i jej wpływu na przyjmowanie substancji psychoaktywnych oraz podjęcie leczenia odwykowego. Badanie prowadzone było za pomocą oryginalnej ankiety na grupie osób uzależnionych (pacjentów leczonych w Pododdziale Detoksykacji, Kliniki Toksykologii UJ CM) oraz porównane z grupą kontrolną. Badaniami objęliśmy również liczną grupę studentów uczelni krakowskich i z Nowego Sącza. W tym wypadku badaliśmy znajomość przepisów prawa i jej wpływ na eksperymentowanie z substancjami psychoaktywnymi. Wyniki opublikowane zostały w Przeglądzie Lekarskim (Morawska & Satora, 2004; Morawska et al., 2005).

W latach 2003-2006 brałem udział w pracach zespołu badającego zjawisko przyjmowania substancji psychoaktywnych przez studentów w Polsce. W 2004 roku podjęliśmy próbę określenia powszechności używania poszczególnych substancji psychoaktywnych wśród studentów polskich uczelni. Uczestniczyłem w opracowaniu ankiety. Wyniki analiz statystycznych, łącznie z kilku tysięcy ankiet będących unikalnym materiałem badawczym, z jednej strony służyły do przygotowania skutecznych programów profilaktycznych, z drugiej były tematem licznych publikacji oraz doniesień zjazdowych. Była to pierwsza na świecie akcja prowadzona na skalę ogólnokrajową, obejmująca praktycznie całą populację studentów danego kraju. Nasz zespół działał pod patronatem Kancelarii Prezydenta RP w ramach akcji „Uczelnie Wolne od Uzależnień”. Nasze obserwacje wykazały różnice w przyjmowaniu substancji psychoaktywnych przez studentów w zależności od typu uczelni oraz umożliwiły przygotowanie programów profilaktycznych uwzględniających specyfikę danej uczelni, co ma istotne znaczenie w ich skuteczności (Pach et al., 2005; 2006; Anand et al., 2006).

W latach 2007-2012 uczestniczyłem w projekcie (w roli wykonawcy) dotyczącym zatruc pt.: **„Kontrola zatruc produktami biobójczymi w Polsce”**, finansowanym przez Urząd

Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Morawska et al., 2009).

Jednocześnie podjęta przeze mnie współpraca z Zakładem Biologii i Obrazowania Komórki Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego umożliwiła mi dokończenie badań morfometrii skrzeli jazgarza i sandacza. Po wykonaniu dodatkowych pomiarów i uzupełnieniu tym samym wyników, pracę dotyczącą rozwoju powierzchni oddechowej skrzeli jazgarza opublikowałem w Archives of Polish Fisheries (Satora & Romek, 2010). Ostatni artykuł z morfometrii skrzeli, zawierający całościowe wyniki podsumowujące wieloletnie obserwacje, przygotowałem wspólnie z dr Nicholasem Wegner'em (University of California, San Diego, USA). Praca została opublikowana w prestiżowym Review of Fish Biology and Fisheries (Satora & Wegner, 2012).

W 2011 roku zostałem zaproszony do USA (Ohio State University) na okres 3 miesięcy w celu realizacji projektu badawczego: **Plastyczność fenotypowa w rozwoju skrzeli i pęcherza gazowego niszczuki długonosej *Lepisosteus osseus* indukowana hipoksją i hiperoksją (2011-2015)**. Projekt międzynarodowy (USA, Włochy, Polska). KBN N-N303-321437 (Zaccone et al. 2011; 2012; Rimoldi et al., 2016).

W 2012 roku ponownie zaproszono mnie do USA (Ohio State University) na okres 5 miesięcy w celu realizacji kolejnych projektów.

Zakład Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Uniwersytet Rzeszowski (2014-2018) – adiunkt

Podjęcie pracy w Katedrze Fizjologii i Rozrodu Zwierząt Uniwersytetu Rzeszowskiego na stanowisku adiunkta w 2014 umożliwiło mi kontynuację badań nad rybami wyposażonymi w płuca oraz dodatkowe narządy oddechowe. Współpraca z prof. Giacomo Zaccone i dr Eugenią Lauriano z Uniwersytetu w Messynie (Włochy) zaowocowała opanowaniem przeze mnie nowych technik badawczych, w szczególności nabyciem umiejętności przygotowania

materiału pochodzącego od ryb do badań z użyciem przeciwciał dedykowanych dla ssaków. W badaniach wykorzystałem również techniki molekularne (Lauriano et al., 2015; Zaccone et al., 2017; Satora et al., 2017-2019).

W 2014 roku otrzymałem materiał od hodowcy tropikalnych ryb akwariowych, który poprosił mnie o wyjaśnienie bardzo dużej śmiertelności obserwowanej w jego hodowli dyskowców *Symphysodon aequifasciata*. Analizy w mikroskopie świetlnym, a następnie elektronowym transmisyjnym (TEM), dostarczonego materiału wykazały silną infekcję licznymi pasożytami zewnętrznymi skrzel - przywrami należącymi do Monogea. Okazało się, że ryby w obronie przed pasożytami atakującymi blaszki skrzelowe wypełniają przestrzenie pomiędzy poszczególnymi blaszkami komórkami międzyblaszkowymi. Proces ten polega na intensywnym namnażaniu komórek i całkowitym zabudowaniu listków skrzelowych, które wyglądem przypominają „kielbaski”. Jednocześnie powierzchnia wymiany gazowej ulega drastycznemu zmniejszeniu, co przy jednoczesnym, obserwowanym uszkodzeniu blaszek skrzelowych przez przywry, powodowało śmiertelność sięgającą nawet do 90%. Z danych literaturowych wynika, że podobne infekcje są niezwykle często obserwowane w profesjonalnych hodowlach tropikalnych ryb akwariowych oraz, że są powodem dużej śmiertelności ryb, szczególnie w czasie transportu. Po przeprowadzeniu leczenia całej hodowli, mającej na celu usunięcie pasożytów skrzel, śmiertelność ryb spadła do zera. Analizy w mikroskopie świetlnym wykazały całkowity zanik komórek międzyblaszkowych oraz brak obecności pasożytów (przywr). Zabudowa skrzel niezróżnicowaną masą komórek międzyblaszkowych stanowiła obronę przed atakiem pasożytów. Do chwili obecnej przebudowę aparatu skrzelowego opisano tylko u kilku gatunków ryb jako adaptację do zmieniających się warunków tlenowych. Przebudowa za każdym razem dotyczyła całego aparatu skrzelowego. Niezwykle istotna wydaje się moja obserwacja pojedynczego pasożyta umiejscowionego w aparacie skrzelowym dyskowców wraz z punktową proliferacją

niezróżnicowanych komórek międzyblaszkowych. Wskazuje ona na miejscową percepcję pasożyta i odpowiedź organizmu ryby. Powyższe powiązałem z procesami analogicznymi do nowotworzenia obserwowanymi przeze mnie u ryb wykorzystujących przewód pokarmowy jako dodatkowy narząd oddechowy w warunkach wodnej hipoksji (Satora et al., 2017-2019).

Manuskrypt: „Gill adaptative hyperplasia as a defence for parasites infection in adult discus *Symphysodon aequifasciatus* (Pellegrin, 1904) - new research perspectives” jest w recenzjach w czasopiśmie *Canadian Journal of Zoology*.

W latach 2015-2017 prowadziłem wraz z magistrantami badania reakcji aparatu skrzelowego ryb: okonia *Perca fluviatilis* (L) i płoci *Rutilus rutilus* (Linnaeus, 1758) na zmienne warunki tlenowe. Powyższe obserwacje stały się tematami prac magisterskich, których byłem promotorem. Kolejnym tematem obserwacji prowadzonych wspólnie z magistrantami było badanie warunków powstawania i identyfikacja związków chemicznych w grzybach jadalnych i halucynogennych.

Od 2016r kontynuuję współpracę z Ośrodkami Toksykologicznymi w Polsce. Wspólnie z dr Tomaszem Gawlikowskim, ordynatorem Kliniki Toksykologii Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie opisaliśmy bardzo dokładnie przypadek rabdomiolizy (miotoksyczność) po spożyciu gąski zielonki *Tricholoma equestre* i gąski niekształtnej *T. portentosum*. Manuskrypt pracy, dotyczącej tego niezwykle interesującego i rzadkiego zatrucia, wzbudzającego jednocześnie wiele kontrowersji w świecie medycznym (trzeci szczegółowy opis na świecie), został wysłany do czasopisma *Journal of Emergency Medicine*. W badaniach wykorzystaliśmy techniki molekularne, które pozwoliły po raz pierwszy na bezbłędną identyfikację gatunków odpowiedzialnych za rabdomiolizę. Udało nam się również ustalić, że w przypadku miotoksycznego działania gąski zielonki, kluczowe znaczenie mają czynniki usposabiające do wystąpienia rabdomiolizy, czyli

jednoczesne z kilkudniowym spożywaniem dużych ilości grzybów picie alkoholu i praca fizyczna.

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

Osiągnięcia dydaktyczne:

Podczas pracy na stanowisku adiunkta na Uniwersytecie Rzeszowskim byłem promotorem trzech prac inżynierskich i sześciu magisterskich (2014-2018).

Osiągnięcia organizacyjne oraz popularyzujące naukę lub sztukę:

Cykl artykułów dla Kuriera Lidzbarskiego

„Mała czarna przed maturą”. Kurier Lidzbarski. 2004. Kwiecień.

„Zatrucia grzybami - rady dla grzybiarzy i nie tylko”. Kurier Lidzbarski 2004 – Czerwiec.

„Tlenek węgla – milczący morderca” Kurier Lidzbarski. 2004 Październik.

Wykłady pt. „Zatrucia grzybami” na Uniwersytecie III Wieku Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, listopad 2006 (zał. List JM Rektora UJ).

Wywiady na antenie Telewizji Kraków dotyczące zagrożeń związanych z hodowlą jadowitych gadów (2005, 2007).

Wykłady dla uczniów krakowskich liceów i placówek opiekuńczo-wychowawczych na temat szkodliwości zażywania substancji psychoaktywnych (2003-2010).

Udział w Festiwalu Nauki w Krakowie, prezentacja osiągnięć naukowych Ośrodka Informacji Toksykologicznej UJCM (2005-2010).

Wywiad dotyczący zatruc grzybami w Polsce pt. „Muchomor czy pieczarka” 2010, Dziennik Polski.

Wywiad dotyczący narażenia na jad żmii zygzakowatej w Polsce „Podwójny ślad ukąszenia”
24 lipiec 2010, Dziennik Polski.

Wywiad na antenie TVP dotyczący jadów płazów. Materiał został wyemitowany w dniu
24.11.2016 w Teleekspresie Ekstra oraz w Panoramie (program I TVP).

Od 2014 roku aktywnie uczestniczę w pracach Międzyinstytucjonalnej Platformy
Współpracy ds. Przeciwdziałania Narkomanii oraz Informacji o Narkotykach i Narkomanii.
Do głównych moich zadań należy przygotowanie i prezentowanie analiz dotyczących nowych
substancji psychoaktywnych tzw. „dopalaczy”, oraz prowadzenie wykładów dla uczestników
platformy (terapeuci, psycholodzy, wychowawcy, Służba Graniczna, Policja, Służba
Więzienna) . Pomoc w opracowywaniu nowych strategii zapobiegawczych. Do chwili
obecnej przeprowadziłem 8 wykładów, dostarczających najnowszą wiedzę dotyczącą nowych
substancji psychoaktywnych (*ang. Novel Psychoactive Substances, NPS*), tzw. „dopalaczy”:

„Informacja toksykologiczna – rola w systemie wczesnego ostrzeżenia o zagrożeniach
substancjami psychoaktywnymi” Zakopane, 26-27.06.2014

„Co warto wiedzieć – prezentacja wyników badań” Zakopane, 7– 8.12.2017

„Naturalne środki psychoaktywne” Urząd Marszałkowski Województwa Małopolskiego w
Krakowie, 03.11.2017 – Konferencja dla Służb Mundurowych

„Używanie substancji psychoaktywnych z perspektywy toksykologa” Urząd Marszałkowski
Województwa Małopolskiego w Krakowie 10.11.2017.

„Grzyby halucynogenne” Zakopane, 19-20 MAJA 2016 r.

„Czy sposób produkcji ma wpływ na działanie Nowych Substancji Psychoaktywnych?”
Zakopane, 17-18.12.2018

„Co warto wiedzieć – prezentacja wyników badań” Zakopane, 24-25 Maja 2018

„Nowe Substancje psychoaktywne – co warto wiedzieć” Zakopane, 1-2 Lipca 2019

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

Pragnę podkreślić, że przez znaczą część okresu po doktoracie 2001-2011 byłem zatrudniony na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego, co znacznie utrudniało mi samodzielne badania. Jednak podczas pracy w Ośrodku Informacji Toksykologicznej UJ CM udało mi się wypracować schemat współpracy pomiędzy lekarzami a pracownikami OIT, który zaowocował licznymi publikacjami. Jednocześnie w pełni został zaakceptowany przez Kierownika Kliniki Toksykologii.

Jedynie w latach 2014-2018 byłem zatrudniony na pełnym etacie adiunkta. W tym czasie przeszedłem bardzo poważną operację (wymianę trzech dysków w kręgosłupie szyjnym), co przez około 6 miesięcy nie pozwoliło mi kontynuować prac badawczych.

Projekty, które zrealizowałem samodzielnie na stanowisku specjalisty naukowo-technicznego: **„Zatrucia jadami ryb, mechanizm intoksykacji, postępowanie medyczne”** K/ZDS/002433 (2011-2012).

„Badanie mikologiczne – korelacja z przebiegiem klinicznym podczas niespecyficznego zatrucia grzybami” K/ZDS/001054 (2010-2011).

„Ocena używania środków psychoaktywnych przez studentów uczelni Krakowa” K/ZDS/000426 (2008-2009).

Podsumowując cykl prac stanowiących osiągnięcia, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy, pragnę podkreślić, że wstępne wyniki kolejnych badań wykazały, że u glonojada *Ancistrus multispinnis* wykorzystującego żołądek jako dodatkowy narząd oddechowy w warunkach wodnej hipoksji, po pięciu dniach przetrzymywania w warunkach niedotlenienia (około 45% wysycenia tlenem), ekspresja EGFR w żołądku znacznie spada. Jednocześnie,

przez ten okres, w tym narządzie wykształciły się liczne miejsca umożliwiające wymianę gazową. Ich obecność najprawdopodobniej umożliwiła wysycenie tlenem tkanek. Powyższe skłania do dalszych badań w układzie eksperymentalnym, normoksja vs hipoksja, których wyniki będą się przekładały na wyjaśnienie procesów inicjowania nowotworów płaskonabłonkowych (Satora et al., 2019a; 2019b; 2019c).

Jacek Satora