

Kraków, 07.04.2023

AUTOREFERAT
Podsumowanie osiągnięć
naukowych

Dr Paweł Ferdek

Zakład Biologii Komórki
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie



1. IMIE I NAZWISKO: Paweł Eugeniusz Ferdek

2. WYKSZTAŁCENIE (DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE)

Doktorat

Instytucja nadająca stopień: School of Biosciences, **Cardiff University**, Cardiff, Wielka Brytania

Data: 16.05.2012

Dyscyplina: **Bioscience** (Nauki biologiczne; Program doktorski *Fizjologia komórkowa i molekularna*, finansowany przez The Wellcome Trust)
<https://www.liverpool.ac.uk/systems-molecular-and-integrative-biology/research/groups/wellcome/past-students/>

Tytuł rozprawy doktorskiej: *The role of BCL-2 family proteins and calmodulin in calcium signalling in pancreatic acinar cells*

Promotorzy: Dr Oleg Gerasimenko (50%)
Dr Julia Gerasimenko (50%)

Recenzenci: Prof. Vladimir Buchman (School of Biosciences, Cardiff University)
Prof. Anant Parekh (Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Wielka Brytania)

Magisterium: Master of Research (MRes)

Instytucja nadająca stopień: Faculty of Medicine, **University of Liverpool**, Liverpool, Wielka Brytania

Data: 08.12.2008

Dyscyplina: **Nauki biomedyczne** (program MRes: *Fizjologia komórkowa i molekularna*), 1 rok, 3 3-miesięczne projekty badawcze

Koordinator: Prof. Andrea Varro

Magisterium

Instytucja nadająca stopień: Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii **Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**

Data: 28.06.2007

Dyscyplina: **Biotechnologia**, specjalizacja: **biotechnologia medyczna**, 5-letni kurs magisterski

Tytuł pracy dyplomowej: *Sphingosine 1-phosphate reduces oxidized LDL-mediated upregulation of macrophage CD36 through a novel mechanism*

Promotorzy: Prof. dr hab. Alicja Józkowicz (Uniwersytet Jagielloński, Kraków);
Prof. Catherine Hedrick (University of Virginia, Charlottesville, VA, USA)

Recenzenci: Prof. dr hab. Joanna Bereta (Uniwersytet Jagielloński, Kraków)
Prof. dr hab. Zygmunt Derewenda (University of Virginia, Charlottesville, VA, USA)

3. KARIERA AKADEMICKA

Adiunkt naukowy	
Okres zatrudnienia:	01.02.2018 – obecnie
Instytucja:	Zakład Biologii Komórki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie , Polska
Kierownik Zakładu:	Prof. dr hab. Zbigniew Madeja
	Realizowane projekty badawcze:
Kierownik projektu / grantobiorca:	(1) [2018-2020] <i>Alkoholowe zwłóknienie trzustki – rola komórek stelarnych, wewnątrzkomórkowych sygnałów wapniowych oraz białek z rodziny Bcl-2</i> ; ID: HOMING/2017-4/31; Fundacja na rzecz Nauki Polskiej; 799 994,00 PLN (2) [2020-2021] Rozszerzenie powyższego projektu (HOMING/2017-4/31) pt.: <i>“All hands on deck”: the interdisciplinary approach against pancreatic cancer and its fibrotic stroma</i> ; Fundacja na rzecz Nauki Polskiej; 400 000,00 PLN (3) [2020-2024] <i>Co sprawia, że zaktywowane komórki stelarne powodują zwłóknienie trzustki?</i> ; OPUS, ID: 2019/33/B/NZ3/02578; Narodowe Centrum Nauki; 1 954 154,00 PLN (4) [2023-2028] <i>Nowe spojrzenie na choroby trzustki – sygnalizacja jonowa, mitochondria i kanał TRPA1</i> ; SONATA BIS, ID 2022/46/E/NZ3/00200; Narodowe Centrum Nauki; 3 670 394,00 PLN
Wnioskodawca:	(1) [2021-2022] <i>Innowacyjny lek do leczenia zwłóknień narządowych</i> ; ID: TANGO-IV-A/0035/2019-00; PI: Sylwia Bobis-Wozowicz; Narodowe Centrum Badań i Rozwoju; 250 000,00 zł
Opiekun naukowy:	(1) [2021-2024] <i>Zmiany w mitochondriach aktywowanych komórek stelarnych trzustki i ich implikacje w stanach patofizjologicznych tkanki</i> ; PRELUDIUM, ID: 2021/41/N/NZ3/04320; PI: Agnieszka Kusiak; Narodowe Centrum Nauki; 209 446,00 PLN (2) [2022-2023] <i>Rola fragmentacji mitochondrialnej komórek stelarnych w progresji i oporności na chemoterapię gruczolakoraka przewodowego trzustki</i> ; grant wewnętrzny: Research Support Module, POB BioS, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; PI: Agnieszka Kusiak; 29 330,00 PLN
Asystent naukowy (post-doc)	
Okres zatrudnienia:	01.04.2012 – 31.01.2018
Instytucja:	The Medical Research Council Group, School of Biosciences, Cardiff University , Cardiff, Wielka Brytania

- Lider grupy: Prof. Ole H. Petersen, FRS
- Realizowane projekty badawcze:
- Wykonawca: (1) [2012-2017] *Calcium signalling, organelle dysfunction and pancreatitis*; ID: MR/J002771/1; PI: Prof. Ole H. Petersen, The Medical Research Council UK; 1 425 607,00 GBP
(jako Postdoctoral Research Associate - asystent naukowy ze stopniem doktora)
- Kierownik projektu: (2) [2016] *Development of a 3D in vitro organoid model of pancreatic cancer - Interactions between cancer and stellate cells*; ID: AC1910EQUR; Seedcorn Fund, School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania; 776,00 GBP

Doktorant

- Okres zatrudnienia: 01.10.2008 – 31.03.2012
- Instytucja: [1] The Medical Research Council Group, School of Biosciences, **Cardiff University**, Cardiff, Wielka Brytania
[2] School of Biomedical Sciences (Faculty of Medicine), **University of Liverpool**, Liverpool, Wielka Brytania
- Promotorzy: Dr Oleg Gerasimenko (50%)
Dr Julia Gerasimenko (50%)
- Realizowane projekty badawcze:
- Kierownik projektu: (1) [2007-2011] Grant doktorski (obejmujący także MRes): *Bcl-2 family proteins, role in pathology and physiology in pancreatic acinar cells*, ID: 083845; The Wellcome Trust, Wielka Brytania; 135 626,00 GBP

4. NAJWAŻNIEJSZE STAŻE W INSTYTUCJACH MIĘDZYNARODOWYCH

Staż naukowy (adiunkt)

Długość stażu:	1 miesiąc (10.2019 – 11.2019)
Instytucja przyjmująca:	West China Hospital, Sichuan University , Chengdu, Chiny
Gospodarz/opiekun:	Prof. Wei Huang
Instytucja wysyłająca	Zakład Biologii Komórki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska
Cel wyjazdu:	Przeprowadzenie badań naukowych oraz analiza uzyskanych wyników; projekt zakończony wspólnymi publikacjami (Yang <i>et al.</i> , 2020; Du <i>et al.</i> , 2022; Yang <i>et al.</i> , 2022)

Staż naukowy (asystent)

Długość stażu:	2 tygodnie (08.2016 – 09.2016)
Instytucja przyjmująca:	School of Life Sciences, Xiamen University , Xiamen, Chiny
Gospodarz/opiekun:	Prof. Jiahuai Han
Instytucja wysyłająca	School of Biosciences, Cardiff University, Wielka Brytania
Cel wyjazdu:	Wizyta mająca na celu nawiązanie współpracy pomiędzy Cardiff University a Xiamen University Tytuł projektu: <i>Necroptosis, calcium signalling and inflammation of the pancreas</i>

Staż naukowy (magistrant)

Długość stażu:	1 rok (06.2006 – 06.2007)
Instytucja przyjmująca:	Robert M. Berne Cardiovascular Research Center, University of Virginia , Charlottesville, VA, USA
Gospodarz/opiekun:	Prof. Catherine C. Hedrick
Instytucja wysyłająca	Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska
Projekt:	<i>Investigating the role of the scavenger receptor CD36 and sphingosine-1 phosphate in atherosclerosis</i>

5. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ

(o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Tematycznie powiązany cykl prac naukowych pt.:

Mechanizmy leżące u podstaw chorób trzustki zewnątrzwydzielniczej – rola sygnalizacji wapniowej i białek z rodziny Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych i stelarnych trzustki.

Poniżej wymieniono artykuły naukowe (5 prac oryginalnych i 2 przeglądowe) wchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie publikacji. W każdej z prac pełnię rolę **pierwszego autora** lub **autora wiodącego**; we wszystkich opisywanych artykułach jestem autorem korespondencyjnym. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora.

W opisach publikacji podkreślono równorzędnych pierwszych autorów, a gwiazdką (*) oznaczono autorów korespondencyjnych; podano wskaźniki bibliometryczne czasopism (za 2021 r.), takie jak liczba cytowań, współczynnik oddziaływania (*impact factor*, IF), oraz punktację czasopisma wg punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

[1]

Tytuł: Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy

Autorzy: Gerasimenko JV, Gryshchenko O, Ferdek PE*, Stapleton E, Hébert TO, Bychkova S, Peng S, Begg M, Gerasimenko OV*, Petersen OH*

Czasopismo: *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 Aug 6;110(32):13186-91

DOI: 10.1073/pnas.1300910110

IF(2021) = 12,779

MEiN(2021) = 200

Cytowania: 124

Wkład indywidualny:

- Istotny wkład badawczy w uzyskanie wyników opisanych w pracy: analiza sygnałów jonowych rejestrowanych w komórkach pęcherzykowych trzustki w obecności zewnątrzkomórkowych jonów Ba²⁺ oraz GSK-7975A, i przy braku obecności jonów Ca²⁺; ocena wpływu inhibitora GSK-7975A na fizjologiczne odpowiedzi Ca²⁺ w komórkach pęcherzykowych trzustki; określenie wpływu GSK-7975A na pobieranie jonów Ca²⁺ do siateczki śródplazmatycznej (ER); optymalizacja protokołu izolacji mysich hepatocytów (materiał badawczy do pomiarów Ca²⁺ w opisywanym projekcie)
- Analiza danych
- Przygotowanie rycin
- Dyskusja wyników
- Szacowany wkład: łączny wkład trzech pierwszych równorzędnych autorów wynosi 75% (każdy z autorów wniósł po 25% wkładu)

[2]

Tytuł: Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake

Autorzy: **Ferdek PE***, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH

Czasopismo: *J Physiol (London)*

2016 Nov 1;594(21):6147-6164

DOI: 10.1113/JP272774

IF(2021) = 6,228

MEiN(2021) = 100

Cytowania: 32

- Wkład indywidualny:
- Zaprojektowanie eksperymentów
 - Przeprowadzenie wszystkich prac eksperymentalnych w projekcie
 - Analiza danych
 - Przygotowanie rycin
 - Dyskusja wyników
 - Przygotowanie publikacji do złożenia w czasopiśmie
 - Pełnienie roli autora korespondencyjnego
 - Szacowany wkład: 78%

[3]

Tytuł: BH3 mimetic-elicited Ca²⁺ signals in pancreatic acinar cells are dependent on Bax and can be reduced by Ca²⁺-like peptides

Autorzy: **Ferdek PE***, Jakubowska MA, Nicolaou P, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH

Czasopismo: *Cell Death Dis*

2017 Mar 2;8(3):e2640

DOI: 10.1038/cddis.2017.41

IF(2021) = 9,685

MEiN(2021) = 140

Cytowania: 9

- Wkład indywidualny:
- Zaprojektowanie eksperymentów
 - Przeprowadzenie znacznej części prac eksperymentalnych w opisywanym projekcie (wszystkie analizy jonów Ca²⁺ w komórkach pęcherzykowych trzustki izolowanych z myszy z wyciszoną ekspresją: Bcl-2, Bax lub Bak; badania wewnątrzkomórkowej sygnalizacji Ca²⁺ w obecności BH3I-2', HA14-1 lub gossypolu; doświadczenia na permeabilizowanych laserem dwufotonowym komórkach pęcherzykowych trzustki; analiza śmierci komórkowej wywołanej BH3I-2', w obecności chelatora jonów wapnia BAPTA; badanie wpływu CALP na patofizjologiczne sygnały wapniowe
 - Analiza danych
 - Przygotowanie rycin
 - Dyskusja wyników
 - Przygotowanie publikacji do złożenia w czasopiśmie
 - Pełnienie roli autora korespondencyjnego
 - Przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów
 - Szacowany wkład: 70%

[4]

Tytuł: ABT-199 (Venetoclax), a BH3-mimetic Bcl-2 inhibitor, does not cause Ca²⁺-signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells.

Autorzy: Jakubowska MA, Kerkhofs M, Martines C, Efremov DG, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH, Bultynck G*, Vervliet T*, **Ferdek PE***

Czasopismo: *Br J Pharmacol*

2019 Nov;176(22):4402-4415

DOI: 10.1111/bph.14505

IF(2021) = 9,473

MEiN(2021) = 140

Cytowania: 10

- Wkład indywidualny:
- Opracowanie (wraz z GB) koncepcji projektu
 - Pozyskanie dofinansowania na prace badawcze ze źródeł zewnętrznych
 - Znaczący wkład w prace eksperymentalne: rejestracja odpowiedzi Ca^{2+} indukowanych przez inhibitory Bcl-2 w komórkach pęcherzykowych trzustki; pomiar fizjologicznych odpowiedzi Ca^{2+} w komórkach pęcherzykowych w obecności inhibitorów Bcl-2; znaczny udział w pomiarach śmierci komórkowej; eksperymenty związane z aktywnością pompy wapniowej PMCA w obecności ABT-199
 - Przygotowanie rycin (wspólnie z MJ)
 - Przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów, a następnie opracowanie końcowej wersji artykułu
 - Dyskusja wyników
 - Szacowany wkład: 51%

[5]

Tytuł: Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca^{2+} signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites

Autorzy: Kusiak AA, Jakubowska MA, Stopa KB, Zhang X, Huang W, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Petersen OH, **Ferdek PE***

Czasopismo: *Cell Death Dis* 2022 Aug 29;13(8):744

DOI: 10.1038/s41419-022-05186-w

IF(2021) = 9,685

MEiN(2021) = 140

Cytowania: 3

- Wkład indywidualny:
- Opracowanie koncepcji projektu
 - Uzyskanie finansowania badań ze źródeł zewnętrznych
 - Znaczący wkład w zebranie danych doświadczalnych (*in vitro*): hodowla komórek stelarnych trzustki, badanie wpływu etanolu i kwasu palmitooleinowego na komórki stelarne trzustki, pomiary potencjału mitochondrialnego, analiza śmierci komórkowej
 - Znaczący wkład w doświadczenia *in vivo* i *ex vivo*: optymalizacja mysiego modelu ostrego alkoholowego zapalenia trzustki, obrazowanie fluorescencyjne α -SMA w pobranych fragmentach tkanek, ocena histologiczna uszkodzenia tkanek
 - Zaprojektowanie pozostałych doświadczeń oraz merytoryczny nadzór nad ich przeprowadzeniem
 - Analiza oraz interpretacja danych
 - Udział w przygotowaniu rycin
 - Przygotowanie publikacji do złożenia w czasopiśmie
 - Krytyczna i merytoryczna ocena manuskryptu
 - Przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów, a następnie opracowanie końcowej wersji artykułu
 - Szacowany wkład: 55%

[6]

Tytuł: **Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer**

Autorzy: **Ferdek PE***, Jakubowska MA.

Czasopismo: *Pflugers Arch* **2017 Sep;469(9):1039-1050**

DOI: 10.1007/s00424-017-1968-0

IF(2021) = 4,219

MEiN(2021) = 100

Cytowania: 72

- Wkład indywidualny:
- Napisanie około 50% tekstu
 - Przygotowanie rys. 2, 3, 4
 - Pełnienie roli autora korespondencyjnego
 - Przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów
 - Szacowany wkład: 51%

[7]

Tytuł: **When healing turns into killing - the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis**

Autorów: **Ferdek PE***, Krzysztofik D, Stopa KB, Kusiak AA, Paw M, Wnuk D, Jakubowska MA

Dziennik: *J Physiol (London)* **2022 Jun;600(11):2579-2612**

DWA: 10.1113/JP281135

IF(2021) = 6,228

MEiN(2021) = 100

Cytowania: 3

- Wkład indywidualny:
- Otrzymanie imiennego zaproszenia z czasopisma do przygotowania pracy
 - Koordynacja pracy współautorów opisywanego artykułu
 - Napisanie następujących części tekstu: streszczenie, wstęp, rozdziały dotyczące fibroblastów, komórek stelarnych trzustki, zwłóknienia trzustki, roli sygnalizacji Ca²⁺, uwagi końcowe
 - Obszerna edycja i korekta tekstu otrzymanego od współautorów
 - Korekta tekstu po recenzji, zmiana struktury rozdziałów
 - Przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów
 - Szacowany wkład: 55%

Podsumowanie bibliometryczne osiągnięcia:

Sumaryczny IF(2021) 58,297

Sumaryczne punkty MEiN 920

Łączna liczba cytowań 253

Wprowadzenie

Trzustka jest organem niezbędnym u wszystkich kręgowców. Funkcjonalnie organ ten zaliczany jest do zarówno do układu trawiennego, jak i hormonalnego, ponieważ produkuje i wydziela enzymy trawienne (część zewnątrzwydzielnicza trzustki), jak i hormony (trzustka wewnątrzwydzielnicza: wyspy Langerhansa). Okazuje się, że budowa anatomiczna trzustki może bardzo różnić się pomiędzy gatunkami. Niemniej jednak u ludzi i większości gryzoni laboratoryjnych trzustka ma postać narządu umiejscowionego w pobliżu dwunastnicy. Z anatomicznego punktu widzenia ludzka trzustka ma kształt wydłużony, i można wyróżnić w niej następujące części: (1) głowę (*caput pancreatis*), czyli szerszy koniec znajdujący się przy dwunastnicy; (2) trzon (*corpus pancreatis*), środkową część organu; i (3) ogon (*cauda pancreatis*), który jest cieńszym końcem narządu (Pandol, 2010). Trzustka człowieka ma od 15 do 18 cm długości, a jej całkowita waga waha się od 50 do 100 g (Dolensek *et al.*, 2015).

Miękka i makroskopowo dość jednolita, tkanka trzustki zbliżona jest do tkanki ślinianek. Dopiero jej mikroskopowa struktura ujawnia znaczne niejednorodności. Część zewnątrzwydzielnicza (egzokrynną) jest większa, bowiem składa się na nią około 85-90% narządu; natomiast część wewnątrzwydzielnicza (endokrynną) ma postać skupisk komórek rozproszonych w miększu organu (Beger *et al.*, 2018). Te ostatnie zwane są wyspami Langerhansa i składają się z kilku typów komórek, które produkują hormony: (1) kontrolujące poziom glukozy we krwi, takie jak glukagon (wytwarzany przez komórki α) i insulina (komórki β); (2) regulujące funkcje wydzielnicze trzustki: somatostatyna (komórki δ), polipeptyd trzustkowy (komórki PP); (3) a także regulujące wydzielanie kwasu żołądkowego – grelina (komórki ϵ) (Beger *et al.*, 2018).

Dominującym typem komórek trzustki zewnątrzwydzielniczej są komórki pęcherzykowe (ang. *pancreatic acinar cells*, PAC), których główną funkcją jest produkcja, gromadzenie i skoordynowane uwalnianie ponad 20 różnych enzymów (głównie proteaz, ale także amylaz, lipaz i rybonukleaz), w następstwie działania hormonów pochodzących z jelita cienkiego: cholecystokininy (CCK) i sekretyny, lub w odpowiedzi na acetylocholinę (ACh) uwalnianą z przywspółczulnych synaps nerwowych w tkance trzustki (Hegyi & Petersen, 2013). Funkcje wydzielnicze znajdują odzwierciedlenie w budowie PAC. Każda z tych komórek ma charakterystyczny piramidalny kształt i jest wyraźnie spolaryzowana. Dominującą część komórki stanowi tzw. biegun bazolateralny, w obrębie którego znajduje się jądro komórkowe i większość siateczki śródplazmatycznej (retikulum endoplazmatyczne, ER); natomiast enzymy trawienne są przechowywane w ziarnistościach zlokalizowanych w znacznie mniejszym biegunie apikalnym (Beger *et al.*, 2018). Grupy komórek wydzielniczych tworzą jednostki funkcjonalne w postaci pęcherzyków, o kształcie przypominającym „kiść winogron”; PAC ułożone są w taki sposób, że ich bieguny apikalne skierowane są w stronę światła kanalików uchodzących do przewodów trzustkowych. Nieaktywne proenzymy wydzielane przez komórki pęcherzykowe są transportowane przez rozgałęzione kanaliki, tzw. wstawki, następnie przez przewody międzyzrazikowe aż do głównego przewodu trzustkowego, który ostatecznie uchodzi do dwunastnicy (Leung & Ip, 2006). W dwunastnicy prekursor jednej z proteaz, tripsynogen trzustkowy, aktywowany jest przez enterokinazę. Powstała w ten sposób aktywna tripsyna katalizuje cięcie proteolityczne dodatkowych cząsteczek tripsynogenu oraz innych proenzymów trzustkowych, co prowadzi do ich szybkiej aktywacji (Pandol, 2010).

Podczas gdy zdecydowana większość zewnątrzwydzielniczej trzustki składa się z PAC, które były przedmiotem intensywnych badań przez ponad pół wieku, komórki stelarne trzustki (ang. *pancreatic stellate cells*, PSC) stanowią nie więcej niż kilka % masy narządu i zostały odkryte zaledwie dwie dekady temu (Apte *et al.*, 1998; Bachem *et al.*, 1998). W zdrowej tkance, PSC utrzymują podstawowy, nieaktywowany fenotyp (ang. *quiescent PSCs*, qPSC), który czyni je podobnymi do fibroblastów, i tworzą trójwymiarową sieć rozciągającą się w całej objętości trzustki, misternie wplecioną pomiędzy pęcherzyki trzustkowe. qPSC mogą

gromadzić retinoidy w postaci kropli lipidowych w cytozolu oraz wykazują ograniczoną zdolność do migracji i proliferacji (Erkan *et al.*, 2012; Ferdek & Jakubowska, 2017a). Chociaż stosunkowo niewiele wiadomo na temat roli PSC w zdrowej tkance, komórki te stają się szczególnie istotne w stanach patologicznych. W wyniku uszkodzenia tkanki dochodzi do aktywacji PSC, to znaczy przejścia fenotypowego w kierunku miofibroblastów, co wiąże się z utratą gromadzonych retinoidów, wzrostem ekspresji α -SMA oraz zwiększonymi zdolnościami kurczliwości i podziałów komórkowych (Apte *et al.*, 1998; Ferdek & Jakubowska, 2017a). Zaktywowane PSC (aPSC) biorą udział w produkcji składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM), które tworzą bogatą w kolagen „bliznę”, umożliwiającą szybką naprawę uszkodzonej tkanki: priorytetyzując utrzymanie ciągłości strukturalnej, nierzadko kosztem funkcji fizjologicznych (Ferdek *et al.*, 2022). Ma to kluczowe znaczenie dla utrzymania integralności uszkodzanego organu, dążąc do utrzymania homeostazy mechanicznej poprzez przebudowę „blizny” i regenerację tkanki. W warunkach patofizjologicznych, np. takich jak długotrwały stan zapalny, proces „bliznowacenia” może ulec postępującej dysregulacji, a nadmierne odkładanie składników ECM przez PSC może prowadzić do zwłóknienia (fibrozy) trzustki.

Choroby trzustki zewnątrzwydzielniczej są wciąż problemem o skali globalnej, stanowiąc jedną z najbardziej aktualnych potrzeb klinicznych. Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest ciężką i bardzo bolesną chorobą martwiczą, w której trzustka – dosłownie – trawi się sama. Przypisuje się to nagłej i przedwczesnej aktywacji proteaz *in situ* w PAC, co prowadzi do uszkodzenia otaczającej tkanki i dalszego uwalniania enzymów trawiennych do trzustki. Mimo że śmiertelność w OZT wynosi "tylko" 4-6%, to stosunkowo wysoka zapadalność na tę chorobę – około 3 000 000 nowych przypadków rocznie – przekłada się na ponad 120 000 zgonów każdego roku (de Beaux *et al.*, 1995; Gislason *et al.*, 2004). W przeciwieństwie do OZT, które ma bardziej ostry i niebezpieczny przebieg, ale potencjalnie jest odwracalne, przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) ma tendencję do ulegania stopniowemu pogarszaniu w czasie. Nawet 50/100 000 osób może być dotkniętych tą chorobą. Przewlekły stan zapalny zakłóca normalny proces gojenia i sprzyja rozwojowi zwłóknienia, w czym aktywną rolę pełnią PSC. Zwłóknienie zastępuje żywą tkankę, zaburzając jej funkcje fizjologiczne i prowadząc do niewydolności narządu, a także przewlekłego bólu (Friedman *et al.*, 2013; Henderson *et al.*, 2020). Ponieważ konsekwencją PZT jest upośledzona produkcja enzymów trawiennych i hormonów, pacjenci często dodatkowo doświadczają niedożywienia i cukrzycy typu 1.

Najgroźniejszą chorobą trzustki zewnątrzwydzielniczej są jej stany nowotworowe. Rak trzustki (ang. *pancreatic cancer*, PC) dotyka około 450 000 osób rocznie i ze względu na bardzo wysoką śmiertelność (aż 93-97%) powoduje prawie taką samą liczbę zgonów (Rawla *et al.*, 2019). Rak trzustki zewnątrzwydzielniczej rozwija się w postaci guzów litych. W guzach tego typu integralną częścią jest zbita, przeważnie bezkomórkowa/skąpokomórkowa, zwłókniała macierz (inaczej stroma), która nie tylko wywiera selektywną presję na komórki nowotworowe, ale także ogranicza dostęp leków do tych komórek, chroniąc je przed działaniem chemioterapeutyków. Stroma raka trzustki jest produkowana przez aktywowane PSC, a także inne fibroblasty związane z rakiem.

Biorąc pod uwagę to, że choroby trzustki zewnątrzwydzielniczej są „niesławnymi zabójcami”, przeciw którym wciąż brakuje skutecznych metod leczenia, badanie mechanizmów leżących u podstaw tych chorób nie tylko dostarcza podstawowej wiedzy o procesach biologicznych, ale może również pomóc w projektowaniu nowych strategii terapeutycznych. Przez ponad 10 lat pracy podoktorskiej moje zainteresowania naukowe były skoncentrowane wokół komórkowych mechanizmów patologii trzustki. Szczególnie istotnym przedmiotem moich badań jest regulacja śmierci komórkowej oraz patofizjologiczne mechanizmy sygnałowe, przede wszystkim sygnalizacja Ca^{2+} w PAC i PSC, a także rola, jaką sygnały te odgrywają w rozwoju chorób trzustki. Rejestrowanie precyzyjnych zmian stężenia Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]$) w żywych komórkach można osiągnąć przy pomocy specjalnych wskaźników

apikalnego komórki pęcherzykowej. Jest to możliwe dzięki obecności w PAC charakterystycznego pasa mitochondrialnego, który oddziela biegun apikalny od części bazolateralnej komórki, buforując zmiany stężenia Ca^{2+} w cytozolu (Tinel *et al.*, 1999). Natomiast patofizjologiczne sygnały Ca^{2+} , m.in. indukowane w odpowiedzi na metabolity alkoholu lub kwasów żółciowych, zwykle mają charakter sygnałów globalnych (tzn. przejawiających się jednakowym wzrostem $[\text{Ca}^{2+}]$ w całej objętości cytozolu) i utrzymujących się w czasie. To właśnie tego typu zmiany $[\text{Ca}^{2+}]$ są związane z aktywacją trypsynogenu w regionie apikalnym PAC i charakterystyczną wakuolizacją (Kruger *et al.*, 2000; Raraty *et al.*, 2000). Wykazano, że aktywacji trypsynogenu, jak również tworzeniu wakuoli w PAC, można zapobiec poprzez chelatowanie wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} lub usuwanie zewnątrzkomórkowego Ca^{2+} (Raraty *et al.*, 2000). Oczywiście nie są to strategie możliwe do zastosowania u pacjentów.

PAC są komórkami niepobudliwymi, a zatem generują cytozolowe sygnały Ca^{2+} głównie poprzez uwalnianie Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów (w ER), a nie bezpośrednio przez napływ Ca^{2+} ze środowiska zewnątrzkomórkowego (Petersen, 1992). Ponieważ uwolnienie Ca^{2+} z ER wiąże się z aktywacją mechanizmów usuwania tego jonu przez błonę komórkową, w komórce doszłoby w końcu do wyczerpania zapasu Ca^{2+} magazynowanych w ER, gdyby nie proces tzw. pojemnościowego napływu Ca^{2+} (ang. *store-operated Ca^{2+} entry*, SOCE), służący do uzupełnienia ubytku Ca^{2+} w ER (Parekh & Putney, 2005). Początkowo kanały zaangażowane w ten proces nazwano kanałami aktywowanymi uwolnieniem Ca^{2+} (ang. *calcium release-activated channels*, CRAC); obecnie komponenty molekularne wchodzące w skład tych kanałów są dobrze znane. Po obniżeniu stężenia Ca^{2+} w ER ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$), sensor Ca^{2+} – białko STIM1 – ulega zmianie konformacyjnej, tworząc agregaty w obszarach błony ER znajdujących się blisko błony komórkowej. Pozwala to na oddziaływanie STIM1 z kanałem błonowym Orai1 (i/lub niektórymi kanałami z rodziny TRP); otwarcie Orai1 powoduje napływ Ca^{2+} do mikrodomen cytozolowych zlokalizowanych w pobliżu ER, a następnie transport Ca^{2+} do ER przez retikularną pompę wapniową (ang. *serco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*, SERCA) (Liou *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2009). Biorąc pod uwagę to, że zbyt wysokie $[\text{Ca}^{2+}]$ w cytozolu (przeładowanie komórki wapniem) napędzane mechanizmem SOCE leży u podstaw patogenezy OZT, celem tej pracy było przetestowanie farmakologicznej inhibicji kanałów CRAC w celu ograniczenia nadmiernych zmian cytozolowego Ca^{2+} , a tym samym zahamowanie aktywacji proenzymów w PAC i rozwoju nekrozy trzustki. Aby to osiągnąć, jako grupa badawcza z Cardiff University, nawiązaliśmy współpracę z wiodącą globalną firmą farmaceutyczną GlaxoSmithKline (GSK – Stevenage, Dr Malcolm Begg).

Główne wyniki i ich znaczenie:

W opisywanej pracy wykorzystaliśmy inhibitor kanału CRAC o nazwie GSK7975A (Derler *et al.*, 2013; Rice *et al.*, 2013) – pierwszy związek blokujący SOCE. GSK-7975A znacząco zmniejszył napływ Ca^{2+} do PAC po opróżnieniu puli Ca^{2+} w ER poprzez tapsygarginę (ang. *thapsigargin*), inhibitor pompy SERCA, która aktywnie ładuje Ca^{2+} do ER. Podobny efekt zaobserwowano dla Ba^{2+} , który również może być transportowany przez kanały CRAC, nie jest natomiast dobrym substratem dla błonowej pompy wapniowej (ang. *plasma membrane Ca^{2+} ATPase*, PMCA) (Bakowski & Parekh, 2007; Ferdek *et al.*, 2012). Co ważne, GSK-7975A znacznie zmniejszył patofizjologiczne zmiany $[\text{Ca}^{2+}]$ w cytozolu, obniżając aktywację trypsynogenu i redukując nekrotyczną śmierć PAC wywołaną estrem etylowym kwasu palmitooleinowego (POAEE), czynnikiem etiologicznym stanów chorobowych trzustki (Criddle *et al.*, 2004; Criddle *et al.*, 2006). Jednocześnie zablokowanie CRAC miało bardzo niewielki wpływ (lub pozostawało bez wpływu) na fizjologiczne oscylacje Ca^{2+} wywołane niskimi stężeniami ACh (50 i 100 μM) lub CCK (5 pM). Przeprowadzone eksperymenty sugerują, że zaobserwowany efekt może być spowodowany niecałkowitym blokowaniem SOCE przez GSK-7975A. Taki bardzo ograniczony (ale nie zahamowany całkowicie) pojemnościowy napływ Ca^{2+} ze środowiska zewnątrzkomórkowego może być korzystny, bo

będzie w stanie uzupełniać niewielkie straty Ca^{2+} podczas oscylacji fizjologicznych, a tym samym zapobiec wyczerpaniu wewnątrzkomórkowych zapasów Ca^{2+} . Ponadto wykazaliśmy, że inhibitor był znacznie mniej skuteczny w innych typach komórek: zastosowanie GSK7975A w hepatocytach tylko w niewielkim stopniu – w porównaniu do PAC – zahamowało SOCE.

Jak dotąd nie opracowano skutecznego leczenia zapalenia trzustki, ale wyniki naszych badań dostarczają dowodu na to, że (nawet częściowe) zablokowanie napływu Ca^{2+} ze środowiska zewnątrzkomórkowego poprzez mechanizm SOCE może skutecznie przeciwdziałać przeładowaniu komórek Ca^{2+} , przedwczesnej aktywacji enzymów *in situ* w PAC i nekrozie, przy jednoczesnym braku istotnego wpływu inhibitora na fizjologiczne sygnały Ca^{2+} . Podsumowując, blokowanie kanału CRAC ma realny potencjał, aby stać się pierwszą skuteczną strategią terapeutyczną przeciwko OZT.

Jako jeden z równorzędnych pierwszych autorów tej pracy byłem odpowiedzialny za przeprowadzenie wszystkich eksperymentów, w których użyto Ba^{2+} , badano ocenę wpływu hamowania CRAC na fizjologiczne odpowiedzi Ca^{2+} indukowane ACh i CCK, eksperymenty ponownego napełniania magazynu ER jonami Ca^{2+} , które pomogły wyjaśnić, dlaczego GSK-7975A nie blokuje fizjologicznych oscylacji Ca^{2+} ; oraz brałem udział w optymalizacji protokołu izolacji hepatocytów, które posłużyły do pomiarów sygnałów Ca^{2+} w obecności GSK-7975A w tym projekcie.

Wpływ:

Publikacja została przedstawiona w komunikacie prasowym Cardiff University (23 lipca 2013 r.: "*Naukowcy zbliżają się do pierwszego leczenia zapalenia trzustki*"). Co więcej, późniejsze badania innych grup prowadzone w zwierzęcych modelach zapalenia trzustki potwierdziły uzyskane przez nas wyniki (Wen *et al.*, 2015). To pokazuje, że nasze odkrycie znacząco wpłynęło na rozwój badań w dziedzinie. Po kolejnych kilku latach wyniki naszych badań zostały potwierdzone eksperymentalnie przy użyciu nowego inhibitora kanału CRAC (Waldron *et al.*, 2019). O dużym zainteresowaniu rezultatami naszej pracy badawczej świadczy również wciąż rosnąca liczba cytowań.

[2] Oryginalny artykuł badawczy

Tytuł:	Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake	
Autorzy:	Ferdek PE*, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH	
Czasopismo:	<i>J Physiol (London)</i>	2016 Nov 1;594(21):6147-6164
DOI:	10.1113/JP272774	

Kontekst i cele:

Jak opisano powyżej, OZT to stan patologiczny, w którym enzymy trawienne wytwarzane przez PAC zostają przedwczesnie aktywowane wewnątrz narządu, powodując samotrąwienie tkanki. Powtarzające się ataki OZT mogą prowadzić do przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) i znacznie zwiększać ryzyko zachorowania na raka trzustki (PC) (Munigala *et al.*, 2014). Mimo że ostra choroba zapalna trzustki znana jest już od ponad 350 lat, jej patogeneza wciąż pozostaje tematem debaty w środowisku naukowym; brakuje też metod skutecznego leczenia (Pannala *et al.*, 2009). Kamica żółciowa od dawna uważana jest za najczęstszą przyczynę OZT (Opie, 1901). Migrujące kamienie żółciowe mogą powodować przejściową niedrożność uchyłka Vatera, powodując refluks żółci do trzustki zamiast jej normalnego przepływu do dwunastnicy

(Neoptolemos, 1989). W takim przypadku aktywne składniki żółci, tj. kwasy żółciowe, wchodzi w bezpośredni kontakt z komórkami trzustki. Wiemy, że niektóre kwasy żółciowe, na przykład siarczanowa pochodna kwasu taurolitolichowego (TLC-S), powodują nie tylko patologiczne sygnały Ca^{2+} w PAC, ale również depolaryzację mitochondriów (Voronina *et al.*, 2002; Voronina *et al.*, 2005). Prowadzi to do przedwczesnej aktywacji enzymów trawiennych, wakuolizacji i nekrozy tych komórek (Kruger *et al.*, 2000; Raraty *et al.*, 2000). Oczywiście kwasy żółciowe wpływają nie tylko na fizjologię PAC, ale mogą także być szkodliwe dla innych komórek, w tym komórek przewodowych trzustki (Venglovecz *et al.*, 2008; Maleth *et al.*, 2011). Natomiast, przed opublikowaniem opisywanego artykułu, nie było wiadomo, czy i w jaki sposób kwasy żółciowe mogą wpływać na komórki stelarne (PSC), i jakie byłyby tego ewentualne konsekwencje dla chorób trzustki. Dlatego celem naszej pracy było zbadanie, czy kwasy żółciowe zaburzają prawidłową fizjologię PSC, a jeśli tak, to jaki mechanizm jest w to zaangażowany.

Główne wyniki i ich znaczenie:

W projekcie wykorzystaliśmy dwa modele eksperymentalne: pęcherzyki trzustkowe wyizolowane z trzustki myszy (model *ex vivo*) oraz pierwotne ludzkie PSC (model *in vitro*). W obu modelach po raz pierwszy wykazaliśmy, że nie tylko PAC, ale także PSC są bardzo wrażliwe na działanie kwasów żółciowych. Cholan sodu (NaChol) i taurocholan (TC) wywoływały znaczne patofizjologiczne sygnały Ca^{2+} i nekrotyczną śmierć PSC, a przy tym miały stosunkowo niewielki wpływ na PAC, sąsiadujące z nimi w pęcherzykach trzustki. Natomiast inny składnik żółci, TLC-S, wywołał patologiczne odpowiedzi Ca^{2+} praktycznie wyłącznie w PAC, ale nie w PSC. Nekroza obserwowana w PSC była ściśle zależna od obecności zewnątrzkomórkowego Ca^{2+} , ponieważ jego usunięcie zapobiegło śmierci tych komórek. Mimo że kwasy żółciowe wykorzystano w badaniu w stosunkowo wysokich stężeniach (jako mogą występować w OZT), nie zaobserwowano by kwasy te - jako detergenty - wpływały na zmianę przepuszczalności błon komórkowych. Ponadto, w warunkach niespecyficznego zablokowania błonowych kanałów wapniowych przez Gd^{3+} , sygnały Ca^{2+} nie były wykrywane, co sugeruje, że napływ Ca^{2+} miał miejsce przez kanały jonowe, a nie był konsekwencją zwiększonej przepuszczalności błony plazmatycznej (w przypadku gdyby kwasy żółciowe działały na PSC jako detergenty, niszcząc błony komórkowe). Nasze badania dostarczyły również ważnych informacji na temat mechanizmu transportu kwasów żółciowych do komórek trzustki. Odkryliśmy, że transport kwasów żółciowych do PSC, patofizjologiczne sygnały Ca^{2+} i nekroza tych komórek były zależne od zewnątrzkomórkowego Na^+ . Wykazaliśmy, że w przeciwieństwie do mysich PAC, PSC na swojej powierzchni posiadają kotransporter Na^+ -taurocholan (ang. *sodium-taurocholate cotransporting polypeptide*, NTCP), który jest odpowiedzialny za zależny od Na^+ transport NaChol oraz TC do PSC. Dowody na obecność NTCP w PSC wykazano na poziomie mRNA i białka (metoda Western blot, immunofluorescencyjne barwienie tkanki). Jest to istotne odkrycie, ponieważ tymczasowe i odwracalne zablokowanie zależnego od Na^+ transportu kwasów żółciowych w trzustce może być zastosowane jako strategia farmakologiczna w celu zmniejszenia niekorzystnych skutków refluksu żółciowego w ostrej fazie OZT. Zauważyliśmy również zależność między PAC a sąsiadującymi z nimi PSC w tkance: indukcja sygnałów Ca^{2+} w PSC przez bradykininę uwrażliwiła zarówno PSC, jak i sąsiednie PAC na nekrozę wywołaną TLC-S. Należy pamiętać, że uszkodzenie PAC nieuchronnie uwalnia proteazy *in situ* w mięszu trzustki, co powoduje enzymatyczne cięcie kininogenów do bradykininy (Schachter, 1969). W rezultacie, nawet stosunkowo niewielki efekt niektórych kwasów żółciowych, takich jak TLC-S, może w PSC być dodatkowo wzmocniony przez powszechny mediator stanu zapalnego, bradykininę.

Biorąc pod uwagę powyżej opisane dane, praca dostarcza nowych informacji na temat mechanizmów patofizjologicznych wywołanych obecnością składników żółci w trzustce. Pomimo bardzo bliskiej lokalizacji w tkance, PAC i PSC charakteryzują się różną wrażliwością na kwasy żółciowe, co najprawdopodobniej wynika z istnienia odmiennych mechanizmów

komórkowego transportu tych kwasów (tj. mechanizmy zależne lub niezależne od Na⁺). Niektóre kwasy żółciowe są preferencyjnie pobierane przez PAC, podczas gdy inne będą transportowane do wnętrza PSC. W obu typach komórek trzustki zewnątrzwydzielniczej kwasy żółciowe wywołują patofizjologiczne sygnały Ca²⁺, a następnie nekrotyczną śmierć PAC oraz PSC. Efekt ten jest potencjalnie bardziej dotkliwy w przypadku PAC, ponieważ wraz z nekrozą tych komórek do trzustki zostają uwolnione proteazy. Enzymy te mogą dodatkowo zwiększać lokalne stężenie bradykininy, która następnie działa na PSC, potęgując patologiczne działanie kwasów żółciowych na trzustkę. Wyniki naszych badań prowokują również do rozważań na temat powikłań OZT. Ponieważ ostra ekspozycja na kwasy żółciowe może niszczyć PSC, uniemożliwiając ich nadmierną aktywację, przestaje dziwić fakt, że zwłóknienie trzustki jest stosunkowo rzadkim powikłaniem żółciowego OZT (w przeciwieństwie do choroby o podłożu alkoholowym).

Jako pierwszy autor opisywanych badań wykonałem zdecydowaną większość pracy w projekcie, m.in. zaprojektowałem i przeprowadziłem wszystkie prace eksperymentalne, wykonałem analizę danych, przygotowałem ryciny oraz tekst do złożenia w czasopiśmie.

Wpływ:

Przed opublikowaniem danych, wyniki opisane w omawianym artykule zostały zaprezentowane (jako plakat) na konferencji Gordon Research Conference (GRC) on Calcium Signalling, w Sunday River, ME, USA, w 2015 roku. Publikacja w *The Journal of Physiology (London)* została wyróżniona jako *Editor's Choice*, a jej wartość naukowa została dodatkowo podkreślona w artykule wprowadzającym zatytułowanym: *Żółć jako kluczowy czynnik etiologiczny ostrego, ale nie przewlekłego zapalenia trzustki: możliwa teoria ujawniona* (ang. *Bile as a key aetiological factor of acute but not chronic pancreatitis: a possible theory revealed*) (Hegyi, 2016).

[3] Oryginalny artykuł badawczy

Tytuł:	BH3 mimetic-elicited Ca ²⁺ signals in pancreatic acinar cells are dependent on Bax and can be reduced by Ca ²⁺ -like peptides	
Autorzy:	Ferdek PE*, Jakubowska MA, Nicolaou P, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH	
Czasopismo:	<i>Cell Death Dis</i>	2017 Mar 2;8(3):e2640
DOI:	10.1038/cddis.2017.41	

Kontekst i cele:

Jedną z charakterystycznych cech nowotworzenia jest rozregulowanie mechanizmów śmierci komórkowej. Komórki nowotworowe często wykazują zwiększoną ekspresję antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma*), co pozwala im uniknąć apoptozy i zwiększa oporność na chemioterapię (Miyashita & Reed, 1993; Adams & Cory, 2007). Farmakologiczna inhibicja antyapoptotycznych białek Bcl-2 może być zastosowana do aktywacji proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2: Bax i Bak, co przywraca wrażliwość na indukcję śmierci komórkowej (Vogler *et al.*, 2009). W celu przywrócenia wrażliwości komórki na sygnały powodujące apoptozę można wykorzystać tzw. mimetyki BH3 (z ang. *Bcl-2 homology domain 3*), które są syntetycznymi drobnocząsteczkowymi inhibitorami białek Bcl-2 i Bcl-xL (Wang *et al.*, 2000). Związki te do pewnego stopnia naśladują działanie tzw. białek BH3-only, tzn. poprzez wiązanie z antyapoptotycznymi białkami Bcl-2, zakłócają ich heterodimeryzację z proapoptotycznymi Bax i Bak. Wśród pierwszych odkrytych mimetyków BH3 znalazły się syntetyczne związki HA14-1 i BH3I-2', a także gossypol – naturalny inhibitor

Bcl-2 wyizolowany z nasion bawełny *Gossypium* (Wang *et al.*, 2000; Degterev *et al.*, 2001). Zgodnie z pierwotnym założeniem, zastosowanie mimetyku BH3 wraz odpowiednim chemioterapeutyką miało na celu uwrażliwienie na zastosowane leczenie tych komórek nowotworowych, u których ma miejsce zwiększona ekspresja antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2. Mimo że idea wydawała się początkowo bardzo atrakcyjna konceptualnie, badania ujawniły, że mimetyki BH3 wpływają na wewnątrzkomórkową homeostazę Ca^{2+} . Również nasze wcześniejsze badania pokazały, że HA14-1 i BH3I-2 powodują uwolnienie Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów w PAC, co sprawia, że w komórkach utrzymuje się znaczne podwyższenie cytozolowego $[Ca^{2+}]$ (Gerasimenko *et al.*, 2010). Ponadto nasi współpracownicy zaobserwowali, że HA14-1 jest także odpowiedzialny za zaburzenie homeostazy Ca^{2+} w płytkach krwi, komórkach HeLa i HEK-293T (Akl *et al.*, 2013). Mając na uwadze wszechobecną rolę sygnalizacji Ca^{2+} w regulacji fizjologii komórkowej, wykrycie tego poważnego efektu ubocznego natychmiast wywołało pytania o bezpieczeństwo stosowania mimetyków BH3. Ponieważ utrzymujący się wysoki poziom $[Ca^{2+}]$ w cytozolu PAC jest bezpośrednio związany z rozwojem ciężkich chorób trzustki, takich jak OZT, postawiliśmy sobie za cel dokładną analizę wpływu mimetyków BH3 „wczesnej generacji” na homeostazę Ca^{2+} w PAC. Badania te zostały zainicjowane podczas moich studiów doktoranckich (Gerasimenko *et al.*, 2010). Następnie, częściowo w ramach mojej pracy doktorskiej, kontynuowałem tę tematykę badawczą, dokonując obserwacji, że patofizjologiczne odpowiedzi Ca^{2+} na mimetyki BH3 zależą od obecności funkcjonalnego białka Bax. Jednak projekt został odłożony na kilka lat. W ramach mojego stażu podoktorskiego na nowo podjąłem badania nad tym tematem i wówczas szczegółowo scharakteryzowałem mechanizm opisany w omawianej oryginalnej publikacji badawczej.

Główne wyniki i ich znaczenie:

W pracy wykazaliśmy, że BH3I-2', HA14-1 i gossypol powodują patofizjologiczny wzrost cytozolowego $[Ca^{2+}]$ w PAC typu dzikiego (WT). Natomiast obserwowany efekt został prawie całkowicie zniesiony w komórkach pozbawionych funkcjonalnego białka Bax (Bax KO). W badaniach zastosowaliśmy m.in. technikę permeabilizacji komórek laserem dwufotonowym w celu przerwania integralności błony plazmatycznej. Dzięki temu w komórkach, które w ER zawierały barwnik fluorescencyjny Fluo-5N o niskim powinowactwie do Ca^{2+} , byliśmy w stanie monitorować zmiany $[Ca^{2+}]$ w tym przedziale komórkowym przy braku sygnału pochodzącego z cytozolu (utrata barwnika z cytozolu po przerwaniu ciągłości błony komórkowej). Nasze eksperymenty pokazały, że w takim układzie eksperymentalnym, BH3I-2' uwalnia znacznie mniej Ca^{2+} z ER w PAC pozbawionych funkcjonalnego Bax w porównaniu z komórkami typu dzikiego. Co więcej, kinetyka uwalniania Ca^{2+} z ER była znacznie wolniejsza w komórkach Bax KO. Stwierdziliśmy także, że śmierć komórkowa wywołana przez BH3I-2' w PAC była w dużej mierze zależna od odpowiedzi Ca^{2+} . Inkubacja PAC z BH3I-2' powodowała znaczny wzrost apoptozy i nekrozy w komórkach typu dzikiego; oba typy śmierci komórkowej zostały praktycznie całkowicie zniesione w układzie badawczym, w którym obecny był wewnątrzkomórkowy chelator Ca^{2+} BAPTA (kwas 1,2-bis(2-aminofenoksy)etan-N,N,N',N'-tetraoctowy). Co istotne, BH3I-2' praktycznie nie wywołał apoptozy, a jedynie miał niewielki wpływ na wzrost nekrozy w komórkach Bax KO; również w tym wypadku nekroza została całkowicie zablokowana przez buforowanie wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} przy pomocy BAPTA. Nasze wyniki sugerują także, że pula dostępnego Ca^{2+} w ER komórek Bax KO jest znacznie mniejsza w porównaniu z komórkami WT. Dowodem na to był mniejszy wzrost cytozolowego $[Ca^{2+}]$ wywołany zablokowaniem retikularnej pompy Ca^{2+} (SERCA) przy pomocy tapsygarginy, przy jednoczesnej inhibicji receptorów trifosforanu inozytolu (IP_3R) i rianodynowych (RyR). Aby wykluczyć, że to zmiany w eksporcie Ca^{2+} przez błonę plazmatyczną mogą być odpowiedzialne za to zjawisko, dodatkowo zahamowaliśmy (niespecyficzenie) plazmatyczną pompę Ca^{2+} (PMCA) przy pomocy La^{3+} . Natomiast eksperymenty w PAC permeabilizowanych laserem dwufotonowym

pokazały różnicę w dostępnej puli retikularnego Ca^{2+} : tapsygargina uwolniła mniej Ca^{2+} z ER komórek Bax KO w porównaniu z komórkami typu dzikiego. Jednocześnie, komórki pęcherzykowe WT i Bax KO nie wykazywały istotnych różnic w uzupełnianiu wewnętrznych magazynów Ca^{2+} . Ponadto utrata Bax nie wpływała na odpowiedzi Ca^{2+} wywołane przez fizjologiczne stężenia ACh. Nasze badania pokazały również, że wpływ mimetyków BH3 na wewnątrzkomórkową homeostazę Ca^{2+} oraz nekrozę w PAC można złagodzić za pomocą krótkich peptydów imitujących Ca^{2+} , które wiążą się z motywami *EF hands* i w ten sposób aktywują kalmodulinę, a także inne białka regulowane przez jony Ca^{2+} .

Powyższe odkrycie sugeruje, że białko Bax może odgrywać rolę we wciąż słabo poznanym procesie pasywnego wycieku Ca^{2+} z ER. Proces ten jest widoczny po zablokowaniu SERCA (np. za pomocą tapsigarginy) i nasze dane dowodzą, że ów wyciek przebiega wolniej w komórkach Bax KO w porównaniu z komórkami typu dzikiego. Koncepcja ta jest szczególnie interesująca, ponieważ wcześniejsze badania wskazują na obecność Bax w błonach ER (Zong *et al.*, 2003). Ponadto, ze względu na strukturalne podobieństwo do niektórych toksyn bakteryjnych tworzących pory (Schlesinger *et al.*, 1997; Annis *et al.*, 2005), Bax może również mieć możliwość tworzenia kanałów, które byłyby przepuszczalne dla jonów. Dzięki temu mógłby bezpośrednio uczestniczyć w pasywnym wycieku retikularnego Ca^{2+} . Możliwe jest także, że Bax jedynie reguluje bliżej nieznaną kanał w błonie ER, stąd brak tego białka wpływałby na transfer Ca^{2+} z ER do cytozolu. Ponadto badanie podaje możliwe wyjaśnienie pozornej rozbieżności, która istnieje w literaturze. Mianowicie zaobserwowano, że i brak, i zwiększona ekspresja Bax powoduje redukcję cytozolowych odpowiedzi Ca^{2+} (Nutt *et al.*, 2002; Scorrano *et al.*, 2003). Biorąc pod uwagę wyniki naszych eksperymentów, można spekulować, że skoro brak Bax zmniejsza uwalnianie Ca^{2+} z ER (a tym samym zmniejsza odpowiedzi cytozolowe) to jego nadmierna ekspresja może powodować stale zwiększony wyciek Ca^{2+} z ER, co z kolei prowadzi do spadku spoczynkowego $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$, a tym samym obniża dostępną pulę Ca^{2+} dla odpowiedzi w cytozolu.

W opisywanym projekcie wykonałem zdecydowaną większość pracy: praktycznie wszystkie eksperymenty, analizę danych, przygotowałem ryciny oraz tekst do złożenia w czasopiśmie.

Wpływ:

Wyniki naszych badań pokazują, że mimetyki BH3 wczesnej generacji są toksyczne dla komórek trzustki. Uzyskane dane wskazują na rolę Bax w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej homeostazy Ca^{2+} , szczególnie we wciąż słabo poznanym procesie pasywnego wycieku Ca^{2+} z ER. Publikacja została doceniona jako: *Research Highlight* przez The FEBS Journal (17 kwietnia 2017): <https://doi.org/10.1111/febs.14063>. Wyniki projektu zostały przeze mnie przedstawione w postaci wystąpienia konferencyjnego (wykład) na Gordon Research Seminar (GRS) on Calcium Signalling, Włochy, lipiec 2017 r.

Opisując niniejszą pracę pragnę nadmienić, że wraz z opracowaniem inhibitorów Bcl-2 nowej generacji, wykorzystanie HA14-1 i BH3I-2' w terapii przeciwnowotworowej straciło na swej roli. Koncept wykorzystania mimetyków BH3 do wsparcia działania chemioterapeutyków jest nadal aktualny, ale narzędzia (mimetyki BH3 nowej generacji) zostały już znacznie udoskonalone.

[4] Oryginalny artykuł badawczy

Tytuł:	ABT-199 (Venetoclax), a BH3-mimetic Bcl-2 inhibitor, does not cause Ca^{2+} -signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells.
Autorzy:	Jakubowska MA, Kerkhofs M, Martinez C, Efremov DG, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH, Bultynck G*, Vervliet T*, Ferdeik PE*

Kontekst i cele:

Niniejsza publikacja jest kontynuacją wcześniejszych badań (Ferdek *et al.*, 2017), rozszerzając je o mimetyki BH3 nowej generacji. Nowotwory zależne od Bcl-2 bardzo często wykazują wysoką ekspresję antyapoptotycznych białek Bcl-2, co pozwala na sekwestrację i inhibicję nawet już aktywowanych Bax i Bak, dzięki czemu komórki nowotworowe mogą unikać apoptozy. Farmakologiczne zakłócenie interakcji białek z rodziny Bcl-2 przez mimetyki BH3 jest w stanie przywrócić zaprogramowaną śmierć komórki (Wang *et al.*, 2000; Chipuk & Green, 2008). W 2016 roku do praktyki klinicznej wprowadzono nowy mimetyk BH3, ABT-199 (venetoclax) do leczenia nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (Green, 2016). W świetle tego, że mimetyki BH3 wczesnej generacji: HA14-1 lub BH3I-2', powodowały poważne zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy Ca²⁺ w PAC (Gerasimenko *et al.*, 2010; Ferdek *et al.*, 2017), niezbędne było przetestowanie czy ABT-199 i inne nowe inhibitory Bcl-2, mają skutki uboczne wykluczające ich bezpieczne stosowanie. Było to szczególnie istotne w czasie, kiedy ABT-199 został zatwierdzony jako lek przeciwbiałaczkowy, a przewidywano, że wachlarz jego potencjalnych zastosowań terapeutycznych wzrośnie w najbliższej przyszłości. Należy również nadmienić, że u 5-10% pacjentów (zwłaszcza dzieci), leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, rozwija się OZT zależne od rozregulowanej sygnalizacji Ca²⁺ (Kearney *et al.*, 2009; Peng *et al.*, 2016). Dlatego też uznaliśmy za konieczną ocenę wpływu ABT-199 na fizjologiczną i patofizjologiczną sygnalizację Ca²⁺ w PAC.

Główne wyniki i ich znaczenie:

W opisywanym badaniu wykorzystaliśmy trzy inhibitory białek Bcl-2: (1) ABT-199, który selektywnie blokuje Bcl-2; (2) ABT-737, działający na Bcl-2, Bcl-xL i Bcl-w; oraz (3) A-1155463, farmakologiczny inhibitor Bcl-xL. Odkryliśmy, że selektywne blokowanie Bcl-2 przez ABT-199 nie zaburza homeostazy Ca²⁺, z kolei inhibicja Bcl-xL przez A-1155463 powodowała przejściowe odpowiedzi Ca²⁺ w niektórych PAC. Natomiast jednoczesne blokowanie wielu antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 poprzez zastosowanie ABT-199 łącznie z A-1155463, albo zastosowanie mało selektywnego ABT-737, wywołało przejściowe lub utrzymujące się wzrosty [Ca²⁺] w około połowie badanych PAC. Wyniki naszych badań pokazują, że ABT-199 nie zaburzał odpowiedzi Ca²⁺ wywołanych przez ACh lub CCK aplikowanych w stężeniach fizjologicznych. W kolejnym etapie badań przetestowaliśmy wpływ mimetyków BH3 na patofizjologiczne odpowiedzi Ca²⁺ indukowane przez TLC-S, kwasem żółciowym zaangażowanym w patogenezę OZT (Gerasimenko *et al.*, 2006), a także menadionem, który powoduje stres oksydacyjny poprzez produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) (Monks *et al.*, 1992; Gerasimenko *et al.*, 2002). Podczas gdy zarówno A-1155463 jak i ABT-737 zwiększyły odpowiedzi Ca²⁺ wywołane przez TLC-S lub menadion, nie wykazaliśmy takiego efektu dla ABT-199, co sugeruje, że to blokowanie białka Bcl-xL (ABT-737 oraz A-1155463 mają zdolność blokowania Bcl-xL) jest w głównej mierze odpowiedzialne za zaburzenia komórkowej homeostazy Ca²⁺. Pomimo zaobserwowanego nasilenia odpowiedzi Ca²⁺, ani A-1155463, ani ABT-737, nie miały znacznego wpływu na śmierć PAC. Co ważne, ABT-199 nie tylko nie zwiększył odpowiedzi Ca²⁺ wywołanych przez TLC-S w PAC, ale wręcz je zredukował, co wstępnie zinterpretowaliśmy jako możliwy wpływ blokowania Bcl-2 na eksport Ca²⁺ z komórki zależny od PMCA (Ferdek *et al.*, 2012). Następnie wykazaliśmy, że szybkość eksportu Ca²⁺ z PAC była faktycznie wyższa w obecności ABT-199 (selektywnego inhibitora Bcl-2), co bardzo przypominało efekt wcześniej przez nas opisany w komórkach genetycznie pozbawionych Bcl-2 (Ferdek *et al.*, 2012). W rezultacie selektywne hamowanie

Bcl-2 przez ABT-199 miało jedynie relatywnie niewielki (a nawet potencjalnie ochronny) wpływ na eksport Ca^{2+} z komórki, ale w sposób znaczący nie zmieniało sygnałów Ca^{2+} w PAC. Ponieważ w naszych badaniach ABT-199 skutecznie zabijał komórki chłoniaka, a przy tym nie uwrażliwiał prawidłowych PAC na śmierć komórkową, doszliśmy do wniosku, że ten mimetyk BH3 powinien być stosunkowo bezpieczny dla trzustki, nawet gdy jest stosowany w leczeniu pacjentów z białaczką.

Mój wkład w konceptualizację projektu był kluczowy. Ponadto prowadziłem prace eksperymentalne i analizę danych, nadzorowałem pozostałe eksperymenty, przygotowałem rysunki oraz tekst do złożenia w czasopiśmie.

Wpływ:

Wyniki opisywanych badań sugerują, że nowy lek przeciwbiałaczkowy ABT-199 (venetoclax) jest stosunkowo bezpieczny dla PAC i w związku z tym nie powinien wykazywać znacznej toksyczności wobec zdrowej trzustki. Warto zauważyć, że publikacja ta jest wynikiem międzynarodowej współpracy z grupami z Belgii, Włoch i Wielkiej Brytanii; jest to pierwszy artykuł badawczy, w którym występuję w roli autora wiodącego.

[5] Oryginalny artykuł badawczy

Tytuł:	Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca^{2+} signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites
Autorzy:	Kusiak AA, Jakubowska MA, Stopa KB, Zhang X, Huang W, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Petersen OH, Ferdek PE*
Czasopismo:	<i>Cell Death Dis</i> 2022 Aug 29;13(8):744
DOI:	10.1038/s41419-022-05186-w

Kontekst i cele:

Badanie opisuje rolę komórek stelarnych trzustki (PSC) w patofizjologii organu, w szczególności stanach zapalnych o różnej etiologii. Podczas gdy zwłóknienie trzustki jest w dużej mierze przypisane aktywności PSC polegającej na odkładaniu włóknistych białek macierzy zewnątrzkomórkowej (Ferdek *et al.*, 2022), nie do końca jest jasne, dlaczego proces ten jest częstym powikłaniem alkoholowego zapalenia trzustki, natomiast znacznie rzadziej towarzyszy stanom zapalnym trzustki o etiologiach innych niż ta związana z nadmierną konsumpcją alkoholu (Pareja *et al.*, 2003; Bertilsson *et al.*, 2015; Ahmed Ali *et al.*, 2016). Szkodliwe działanie etanolu było szeroko badane w komórkach pęcherzykowych trzustki (PAC). Toksyczne efekty względem PAC przypisywano głównie estrom etylowym kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acid ethyl esters*, FAEE), które są produktami beztlenowego metabolizmu etanolu (EtOH) i kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acids*, FA) (Criddle *et al.*, 2004; Criddle *et al.*, 2006). Zarówno FA, jak i FAEE, znacznie zaburzają wewnątrzkomórkową homeostazę Ca^{2+} w PAC, co powoduje przedwczesną aktywację enzymów trawiennych produkowanych i gromadzonych w tych komórkach. Jednakże nie było jasne, czy metabolity alkoholu są również toksyczne dla PSC i czy sygnały Ca^{2+} w tych komórkach mają związek z rozwojem zwłóknienia trzustki wywołanego alkoholem, co wyjaśniamy w opisywanej pracy. Zastanawiające było również, w jaki sposób aktywowane PSC mogą przetrwać stres, który związany jest z toczącymi się procesami zapalnymi podczas OZT. Przewlekły stan zapalny w trzustce prowadzi do uszkodzenia i znacznej utraty mięszu tkanki; w takich warunkach PSC ulegają aktywacji, a w konsekwencji odkładają włókna kolagenowe. W niniejszej pracy wzięliśmy na cel wyjaśnienie powyższych problemów. Dokonaliśmy tego poprzez badanie

wpływu metabolitów alkoholu na PSC, określając różnice w sygnalizacji patofizjologicznej w nieaktywowanych i aktywowanych PSC, oraz identyfikując kanał jonowy odpowiedzialny za te różnice.

Główne wyniki i ich znaczenie:

Wiedząc, że patofizjologiczne sygnały Ca^{2+} wywoływane przez FA i beztlenowe metabolity etanolu związane są z toksycznością alkoholu względem PAC (Criddle *et al.*, 2004), zbadaliśmy wpływ EtOH i kwasu palmitooleinowego (POA), a także estru etylowego kwasu palmitooleinowego (POAEE), na PSC. Nasze eksperymenty wykazały, że podczas gdy EtOH spowodował jedynie bardzo niewielki wzrost bazowego stężenia cytozolowego Ca^{2+} [Ca^{2+}]_i w ludzkich PSC, jednoczesna stymulacja komórek EtOH z POA lub EtOH z POAEE wywołała duże i długotrwałe podwyższenie [Ca^{2+}]_i, proporcjonalne do zastosowanej dawki. Fizjologiczna charakterystyka tego zjawiska ujawniła, że EtOH+POA opróżnia wewnątrzkomórkowe magazyny Ca^{2+} , co przypomina efekt zablokowania retikularnej pompy wapniowej (SERCA). Kiedy porównaliśmy różne mysie modele OZT, zaobserwowaliśmy, że aktywacja PSC (ujawniona dzięki barwieniu immunohistochemicznemu białka α -SMA) była obecna w całej objętości trzustki w formie rozproszonej tylko w modelu alkoholowym, ale nie w dwóch modelach OZT indukowanych przez kwasy żółciowe. Jednakże w związku z tym, że EtOH podany łącznie z POA nie aktywował PSC *in vitro*, wywnioskowaliśmy, że efekt zaobserwowany w modelu alkoholowym nie był spowodowany bezpośrednim działaniem metabolitów etanolu na PSC.

TGF- β jest znanym aktywatorem przejścia fenotypowego fibroblastów do miofibroblastów; ponadto aktywuje komórki stelarne trzustki (Ferdeck *et al.*, 2022). Ponieważ przejście fenotypowe PSC występuje w alkoholowym zapaleniu trzustki, zastosowaliśmy model aktywacji PSC *in vitro* przy pomocy inkubacji komórek z TGF- β . Stwierdziliśmy, że wywoływane przez EtOH+POA odpowiedzi Ca^{2+} były znacznie zredukowane, gdy do badań użyliśmy PSC aktywowanych przez TGF- β w czasie 48 godzin, a jeszcze bardziej znacząca redukcja tych sygnałów nastąpiła 7 dni po aktywacji PSC w sposób opisywany powyżej. Aby zidentyfikować podłoże tej różnicy, porównaliśmy poziomy transkryptów białek zaangażowanych w homeostazę Ca^{2+} , jak i tych, które wcześniej zidentyfikowano jako istotne dla fizjologii PSC. Spośród badanych transkryptów tylko ekspresja kanału TRPA1 (ang. *transient receptor potential ankyrin 1 channel*) ulegała obniżeniu w PSC aktywowanych przez 48 godzin lub 7 dni w porównaniu z komórkami nieaktywowanymi. Kluczową rolę TRPA1 w komórkach nieaktywowanych wykazano poprzez farmakologiczną inhibicję lub wyciszenie ekspresji TRPA1, co w nieaktywowanych PSC zmieniało wzór odpowiedzi Ca^{2+} na zbliżony do takiego, jaki zaobserwowano w aktywowanych komórkach. Wykazaliśmy również, że podczas gdy EtOH+POA powoduje spadek potencjału mitochondrialnego i indukuje śmierć nieaktywowanych PSC, efekt ten był znacząco obniżony w komórkach aktywowanych, lub po zablokowaniu TRPA1 w nieaktywowanych PSC.

Podsumowując, badanie po raz pierwszy zademonstrowało, że metabolity alkoholu działają nie tylko na PAC, ale także na PSC, wywołując patofizjologiczne odpowiedzi Ca^{2+} i śmierć komórkową. Natomiast aktywowane PSC tracą wrażliwość na metabolity alkoholu, ponieważ z powodu niższej ekspresji TRPA1 są mniej podatne na „przeładowanie” [Ca^{2+}]_i.

Byłem odpowiedzialny za oryginalną koncepcję opisywanych badań. Po otrzymaniu finansowania w ramach grantów HOMING (FNP) i OPUS (NCN) miałem znaczący wkład w pozyskiwanie danych doświadczalnych, nadzorowałem pozostałe prace eksperymentalne (projekt magisterski, a następnie doktorski), jak również napisałem manuskrypt.

Wpływ:

Sądymy, że efekty naszych badań opisane w niniejszej pracy będą miały znaczący wpływ na kształt badań nad chorobami trzustki, ponieważ w sposób nieoczywisty weryfikują aktualne dogmaty dotyczących alkoholowego zapalenia trzustki. Ponadto dostępne, nieliczne źródła

literaturowe na temat roli TRPA1 w innych fibroblastach tkankowych wydają się wskazywać na kluczową rolę tego kanału jonowego w regulacji śmierci komórkowej indukowanej przez bodźce cytotoksyczne. TRPA1 może okazać się zatem uniwersalnym regulatorem fizjologii komórkowej, niezwykle istotnym dla zrozumienia procesów aktywacji szerokiego spektrum tkankowych (mio)fibroblastów.

[6] Artykuł przeglądowy

Tytuł:	Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer		
Autorzy:	Ferdek PE* , Jakubowska MA.		
Czasopismo:	<i>Pflugers Arch</i>		2017 Sep;469(9):1039-1050
DOI:	10.1007/s00424-017-1968-0		

Tematyka:

W artykule zebrano informacje na temat komórek stelarnych trzustki (PSC) i przedstawiono je w zwięzły sposób. Po krótkim wstępie zostało opisane odkrycie PSC przez grupy prof. Minoti Apte i prof. Maxa Bachema. Następnie opisano najważniejsze podobieństwa i różnice pomiędzy PSC a komórkami stelarnymi wątroby (HSC). Wiele uwagi poświęcono charakterystyce nieaktywowanych i aktywowanych PSC oraz ich udziałowi w zwłóknieniu trzustki. W przeciwieństwie do poprzednich prac przeglądowych na temat PSC, nasz artykuł charakteryzuje świeże spojrzenie na biologię PSC, m.in. dlatego, że zebraliśmy i podsumowaliśmy dotychczasową wiedzę (do 2017 r.) na temat roli kanałów jonowych w fizjologii tych komórek, ze szczególnym uwzględnieniem sygnalizacji Ca^{2+} , jak również roli, jaką PSC pełnią w utrzymywaniu homeostazy mechanicznej w trzustce. Podczas gdy większość poprzednich prac przeglądowych koncentrowała się na roli PSC w raku trzustki, w naszym artykule przesuwamy punkt ciężkości również w kierunku innych chorób, takich jak zapalenie trzustki, podkreślając ważne prace opublikowane przez nas i/lub naszych współpracowników (Ferdek *et al.*, 2016; Gryshchenko *et al.*, 2016; Jakubowska *et al.*, 2016).

Mój udział w tej publikacji to napisanie około 50% tekstu i pełnienie funkcji autora korespondencyjnego.

Wpływ:

Niniejszy artykuł przeglądowy został napisany w odpowiedzi na zaproszenie ze strony redakcji czasopisma. Od czasu publikacji cieszy się dużym zainteresowaniem i był cytowany już ponad 70 razy, co przekłada się średnio na około 14 cytowań rocznie.

[7] Artykuł przeglądowy

Tytuł:	When healing turns into killing - the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis		
Autorzy:	Ferdek PE* , Krzysztofik D, Stopa KB, Kusiak AA, Paw M, Wnuk D, Jakubowska MA		
Czasopismo:	<i>J Physiol (London)</i>		2022 Jun;600(11):2579-2612
DOI:	10.1113/JP281135		

Tematyka:

Artykuł opisuje zwłóknienie trzustki i wątroby, choroby szczególnie powszechne w krajach rozwiniętych. Inspiracją do napisania tej pracy były nasze badania nad PSC, w szczególności związek między sygnalizacją Ca^{2+} a mechanizmami leżącymi u podstaw aktywacji PSC i zwłóknienia w trzustce. We wstępie podkreślamy podobieństwa morfologiczne trzustki i wątroby, w szczególności obecność w obu narządach podobnych do fibroblastów komórek stelarnych: trzustki (PSC) i wątroby (HSC). Następnie krótko omówiony został proces gojenia i regeneracji oraz ogólne mechanizmy zwłóknienia tkanek, zależne od przejścia fenotypowego fibroblastów tkankowych w miofibroblasty. Ta plastyczność fenotypowa pozwala fibroblastom reagować na uszkodzenie tkanek. Podobnie zachowują się magazynujące retinoidy PSC i HSC. W miofibroblastach lub aktywowanych PSC / HSC ekspresji ulega α aktyna mięśni gładkich (α -SMA), która nadaje komórkom właściwości kurczliwe. Ponadto komórki aktywowane biorą udział w wydzielaniu kolagenów i innych białek ECM, co umożliwia przywrócenia integralności tkanek poprzez tworzenie blizny. Po naprawie tkanki miofibroblasty nie są już potrzebne i w warunkach fizjologicznych są usuwane na drodze apoptozy. Jeżeli jednak ten proces jest rozregulowany, dochodzi do nadmiernej aktywacji fibroblastów, co może prowadzić do zniekształceń w architekturze tkanek (obecność zwłóknienia). Zwłóknienie wątroby i trzustki to jedne z najpoważniejszych przykładów patofizjologii związanej z nadmierną aktywacją fibroblastów lub zaburzonym usuwaniem miofibroblastów. W nawiązaniu do artykułów wymienionych powyżej, niniejsza praca opisuje czynniki fizjologiczne, które wpływają na zwłóknienie trzustki i wątroby, w tym mechanostazę, równowagę redoks, równowagę kwasowo-zasadową, a także zwraca szczególną uwagę na regulację procesu włóknienia poprzez sygnalizację Ca^{2+} , zwłaszcza na nowe doniesienia w tej dziedzinie. W artykule podkreślamy, że czynniki przyczyniające się do zwłóknienia wątroby i trzustki są bardzo podobne. Szczegółowo omawiamy rolę chorób wątroby i trzustki, w tym infekcje wirusowe, lipotoksyczne uszkodzenie hepatocytów, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, raka trzustki, cukrzycę i mukowiscydozę. Na koniec zwracamy uwagę na niektóre z najnowszych i najważniejszych strategii leczenia; testy kliniczne, zarówno te zakończone, jak i będące w toku, podsumowujemy w tabelach. Mimo że wiele obiecujących strategii przeciw zwłóknieniu zostało zaproponowanych na podstawie badań *in vitro* lub w modelach zwierzęcych, w dalszym ciągu nie mają one przełożenia na praktykę kliniczną, a skuteczne leczenie zwłóknienia pozostaje poza naszym zasięgiem. Niemniej jednak, w opisywanej pracy staramy się przekonać czytelnika, że badania nad fizjologią PSC / HSC kryją w sobie duży potencjał, a lepsze zrozumienie procesów zwłóknienia może doprowadzić do długo oczekiwanego przełomu terapeutycznego.

Otrzymałem imienne zaproszenie od czasopisma, aby przygotować artykuł przeglądowy. Zorganizowałem pracę wszystkich współautorów, napisałem znaczną część tekstu i dokonałem obszernej edycji naukowej artykułu.

Wpływ:

Artykuł przeglądowy został napisany na zaproszenie jednego z głównych redaktorów czasopisma. Ponieważ praca ta stanowi bardzo obszerny przegląd danych literaturowych na temat zwłóknienia trzustki i wątroby, zwłaszcza z perspektywy fizjologii komórki – w tym bardzo ważnych aspektów sygnalizacji Ca^{2+} – oczekujemy, że artykuł wzbudzi znaczące zainteresowanie społeczności naukowej, szczególnie osób prowadzących badania podstawowe związane z fizjologią trzustki i wątroby, jak również gastroenterologów. Artykuł został opublikowany stosunkowo niedawno, a mimo to ma już pierwsze cytowania w innych publikacjach.

Podsumowanie dorobku naukowego

Przedstawione powyżej prace dostarczyły ważnych nowych informacji na temat fizjologii i patofizjologii trzustki zewnątrzwydzielniczej. W moich badaniach podoktorskich wykazałem, że:

- Zablockowanie tzw. pojemnościowego napływu Ca^{2+} może być potencjalnym narzędziem w terapii OZT (Gerasimenko *et al.*, 2013). To odkrycie zostało potwierdzone w późniejszych badaniach realizowanych przez inne grupy (Wen *et al.*, 2015; Waldron *et al.*, 2019).
- Dwa typy komórek trzustki, PAC i PSC, charakteryzują się wyraźnie odmienną wrażliwością na kwasy żółciowe; a PSC okazały się szczególnie podatne na szkodliwe działanie kwasów żółciowych (zależne od wewnątrzkomórkowych sygnałów Ca^{2+}), co ma istotne implikacje w mechanizmie patologii zapalenia trzustki wywołanej refluksem żółci (Ferdek *et al.*, 2016).
- PSC charakteryzuje ekspresja kotransportera Na^+ -taurocholan (NTCP), który służy jako główny mechanizm transportu cholanu i taurocholanu (Ferdek *et al.*, 2016).
- Białko proapoptotyczne Bax najprawdopodobniej bierze udział w biernym wycieku Ca^{2+} z ER w PAC (Ferdek *et al.*, 2017).
- Efekty uboczne mimetyków BH3 związane z rozregulowaniem homeostazy Ca^{2+} zależą od białka Bax (Ferdek *et al.*, 2017) i występują zwłaszcza w przypadku tych mimetyków, które blokują kilka białek z rodziny Bcl-2, w tym Bcl-xL (Jakubowska *et al.*, 2019).
- Selektywne hamowanie Bcl-2 przez ABT-199, mimetyka BH3 nowej generacji, ma bardzo niewielki wpływ na eksport Ca^{2+} z komórki i nie zmienia znacząco sygnałów Ca^{2+} w PAC, co sugeruje, że ABT-199 powinien być stosunkowo bezpieczny dla zdrowej trzustki, np. w przypadku jego zastosowania u pacjentów z białaczką (Jakubowska *et al.*, 2019).
- Metabolity alkoholu działają nie tylko na PAC, ale także na PSC, wywołując patofizjologiczne wzrosty $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oraz śmierć komórkową, co ma ważne implikacje dla alkoholowego zapalenia trzustki (Kusiak *et al.*, 2022).
- W porównaniu do nieaktywowanych PSC, aktywowane komórki stają się znacznie mniej wrażliwe na metabolity alkoholu, ponieważ nie dochodzi u nich do przeładowania cytozolu jonami Ca^{2+} , za co jest odpowiedzialna zredukowana mobilizacja zewnątrzkomórkowego Ca^{2+} dzięki zmniejszonej ekspresji kanału błonowego TRPA1 (Kusiak *et al.*, 2022).

Ponadto jestem wiodącym autorem dwóch artykułów przeglądowych na temat fizjologii PSC (m.in. opisujących funkcje sygnalizacji Ca^{2+} w tych komórkach) i mechanizmów zwłóknienia trzustki / wątroby, proponujących nowe kierunki badań w dziedzinie (pato)fizjologii trzustki.

6. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA REALIZOWANA W UCZELNIACH / INSTYTUCJACH NAUKOWYCH INNYCH NIŻ UNIwersYTET Jagielloński

a) Pracę naukową prowadziłem w kilku instytucjach akademickich innych niż Uniwersytet Jagielloński, co przedstawia poniższa tabela:

Data	Instytucja	Działalność naukowa
06.2006 – 06.2007	Robert M. Berne Cardiovascular Research Center, University of Virginia , Charlottesville, VA, USA Promotor: Prof. Catherine C. Hedrick	Staż studencki, 1 rok Projekt: <i>Badanie roli receptora zmiatacza CD36 i sfingozyno-1-fosforanu (SIP) w miążdżycy</i> Pełnoetatowe badania prowadzone w ramach mojej pracy magisterskiej Publikacje: (Hughes <i>et al.</i> , 2008)
10.2007 – 12.2007	Department of Cellular and Molecular Physiology, University of Liverpool , Liverpool, Wielka Brytania Promotor: Prof. Alan Morgan	3-miesięczna rotacja studencka Projekt: <i>Badanie wpływu mutacji F113R w białku unc18 na wiązanie unc18 z unc64</i> Publikacje: (Johnson <i>et al.</i> , 2009)
01.2008 – 03.2008	Department of Cellular and Molecular Physiology, University of Liverpool , Liverpool, Wielka Brytania Promotor: Dr Oleg Gerasimenko	3-miesięczna rotacja studencka Projekt: <i>Badanie translokacji białka Bid w komórkach pęcherzykowych trzustki</i>
04.2008 – 06.2008	Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool , Liverpool , Liverpool, Wielka Brytania Promotor: Prof. Andrew Owen	3-miesięczna rotacja studencka Projekt: <i>Badanie wpływu polimorfizmu genu CYP3A4, CYP3A5 i PXR na poziomy stężenia nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy w osoczu pacjentów zakażonych HIV</i>
2008 – 2010	Department of Cellular and Molecular Physiology, University of Liverpool , Liverpool, Wielka Brytania Promotorzy: Dr Oleg Gerasimenko Dr Julia Gerasimenko	Doktorant Projekt: <i>Rola białek z rodziny Bcl-2 i kalmoduliny w sygnalizacji wapniowej w komórkach pęcherzykowych trzustki</i> Publikacje: (Baumgartner <i>et al.</i> , 2009) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2010)
2010 – 2012	Medical Research Council Group, School of Biosciences, Cardiff University , Cardiff, Wielka Brytania Promotorzy: Dr Oleg Gerasimenko Dr Julia Gerasimenko	Doktorant (przeniesienie grupy badawczej z University of Liverpool do Cardiff University) Projekt: <i>Rola białek z rodziny Bcl-2 i kalmoduliny w sygnalizacji wapniowej w komórkach pęcherzykowych trzustki</i> Publikacje: (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2011) (Ferdek <i>et al.</i> , 2012)
2012 – 2018	Medical Research Council Group, School of Biosciences, Cardiff University , Cardiff, Wielka Brytania	Asystent naukowy ze stopniem doktora (fizjologia i sygnalizacja komórkowa) Kontynuowałem badania dotyczące roli sygnalizacji wapniowej w fizjologii i patofizjologii trzustki.

Przed doktoratem

Po doktoracie	Lider grupy: Prof. Ole H. Petersen	Publikacje: (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek <i>et al.</i> , 2017) (Ferdek & Jakubowska, 2017a) (Ferdek & Jakubowska, 2017b) (Vervliet <i>et al.</i> , 2018)
	08.2016 – 09.2016 School of Life Sciences, Xiamen University , Xiamen, Chiny Zapraszający: Prof. Jiahuai Han	Wizytujący pracownik naukowy, 2 tygodnie Wizyta mająca na celu nawiązanie współpracy między Cardiff University a Xiamen University Projekt: <i>Nekroptoza, sygnalizacja wapniowa i</i> <i>zapalenie trzustki</i>
	10.2019 – 11.2019 West China Hospital, Sichuan University , Chengdu, Chiny Zapraszający: Prof. Wei Huang	1-miesięczny staż: współpraca naukowa Publikacje: (Yang <i>et al.</i> , 2020) (Yang <i>et al.</i> , 2022) (Du <i>et al.</i> , 2022)

b) O mojej działalności naukowej w więcej niż jednej instytucji akademickiej świadczą afiliacje podane w publikacjach naukowych:

Liczba	Afiliacja	Publikacje
1	Zakład Biotechnologii Medycznej Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński Kraków, Polska	(Taha <i>et al.</i> , 2010)
1	Robert M. Berne Cardiovascular Research Center University of Virginia Charlottesville, VA, USA	(Hughes <i>et al.</i> , 2008)
3	The Physiological Laboratory School of Biomedical Sciences University of Liverpool Liverpool, Wielka Brytania	(Johnson <i>et al.</i> , 2009) (Baumgartner <i>et al.</i> , 2009) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2010)
11	Medical Research Council Group School of Biosciences Cardiff University Cardiff, Walia, Wielka Brytania	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2011) (Ferdek <i>et al.</i> , 2012) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek <i>et al.</i> , 2017) (Ferdek & Jakubowska, 2017a) (Ferdek & Jakubowska, 2017b) (Vervliet <i>et al.</i> , 2018) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2019)*
13	Zakład Biologii Komórki Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński Kraków, Polska	(Jakubowska <i>et al.</i> , 2019)* (Ferdek <i>et al.</i> , 2020a) (Ferdek <i>et al.</i> , 2020b) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2020) (Kusiak <i>et al.</i> , 2020) (Stopa <i>et al.</i> , 2020) (Wojcik-Pszczola <i>et al.</i> , 2020) (Yang <i>et al.</i> , 2020) (Martyniak <i>et al.</i> , 2021) (Du <i>et al.</i> , 2022)

(Yang *et al.*, 2022)
(Ferdek *et al.*, 2022)
(Kusiak *et al.*, 2022)

* podwójna afiliacja

c) Realizowałem projekty badawcze w więcej niż jednej instytucji akademickiej:

	Daty	Projekt / instytucja / współpracownicy	Szczegóły	Moja rola
Ukończone przed doktoratem	2007 – 2008	Tytuł: <i>Sphingolipids and cardiovascular disease type 1 diabetes</i> Źródło: National Institute of Health (NIH), USA Instytucja: University of Virginia , Charlottesville, VA, USA	ID: HL079621 PI: Catherine Hedrick Kwota dofinansowania: 390 295,00 USD	Uczestnik – staż studencki
	2007 – 2011	Tytuł: <i>Bcl-2 family proteins, role in pathology and physiology in pancreatic acinar cells</i> Źródło: Wellcome Trust, Wielka Brytania Instytucja: University of Liverpool , Liverpool, Wielka Brytania Cardiff University , Cardiff, Wielka Brytania	ID: 083845 PI: Paweł Ferdek, Oleg Gerasimienko Kwota dofinansowania: 135 626,00 GBP	Kierownik / doktorant (grant na projekt doktorski finansowany zewnętrznie)
Ukończone po doktoracie	2012 – 2018	Tytuł: <i>Calcium signalling, organelle dysfunction and pancreatitis</i> Źródło: The Medical Research Council UK (MRC) Instytucja: Cardiff University , Cardiff, Wielka Brytania	ID: MR/J002771/1 PI: Ole H. Petersen Kwota dofinansowania: 1 425 607,00 GBP	Uczestnik – pracownik naukowy ze stopniem doktora
	2016	Tytuł: <i>Necroptosis, calcium signalling and inflammation of the pancreas</i> Źródło: Fundusz Cardiff / Xiamen Instytucja: Xiamen University , Xiamen, Chiny	ID: AH1910X001 PI: Paweł Ferdek Kwota dofinansowania: 5 000,00 GBP	Kierownik (dotacja na współpracę)
	07.2018 – 12.2021	Tytuł: <i>Alkoholowe zwłóknienie trzustki – rola komórek stelarnych, wewnątrzkomórkowych sygnałów wapniowych oraz białek z rodziny Bcl-2</i> Źródło: Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (FNP) Instytucja: Uniwersytet Jagielloński , Kraków, Polska Międzynarodowi współpracownicy: Prof. Ole H. Petersen, Cardiff University , Wielka Brytania Prof. Geert Bultynck, KU Leuven , Belgia Prof. Wei Huang, Sichuan University , Chiny	ID: Homing/2017-4/31 PI: Paweł Ferdek Kwota dofinansowania: 1 199 994,00 PLN (799 994,00 PLN + 400 000,00 PLN)	Kierownik projektu

Aktualnie w realizacji	07.2020 – 06.2024	Tytuł: <i>Co sprawia, że zaktywowane komórki stelarne powodują zwłóknienie trzustki?</i> Źródło: Narodowe Centrum Nauki (NCN) Instytucja: Uniwersytet Jagielloński , Kraków, Polska Międzynarodowi współpracownicy: Prof. Wei Huang, Sichuan University , Chiny	ID: OPUS 2019/33/B/NZ3/02578 PI: Paweł Ferdek Kwota dofinansowania: 1 954 154,00 PLN	Kierownik projektu
Przyznane	2023 – 2028	Tytuł: <i>Nowe spojrzenie na choroby trzustki – sygnalizacja jonowa, mitochondria i kanał TRPA1</i> Źródło: Narodowe Centrum Nauki (NCN) Instytucja: Uniwersytet Jagielloński , Kraków, Polska Międzynarodowi współpracownicy: Prof. Ole H. Petersen, Cardiff University , Wielka Brytania Prof. Wei Huang, Sichuan University , Chiny	ID: SONATA BIS 2022/46/E/NZ3/00200 PI: Paweł Ferdek Kwota dofinansowania: 3 670 394,00 PLN	Kierownik projektu

- d) Aktywnie współpracuję z naukowcami z Cardiff University (Wielka Brytania), University of Liverpool (Wielka Brytania), KU Leuven (Belgia), West China Hospital (należący do Sichuan University w Chinach) oraz Małopolskiego Centrum Biotechnologii (Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska). Dotychczasowa współpraca jest wyraźnie widoczna w publikacjach wymienionych w poniższej tabeli:

	Instytucja / Afiliacja	Nazwiska współpracowników	Publikacje
Wielka Brytania	Medical Research Council Group School of Biosciences Cardiff University Cardiff, Walia, Wielka Brytania	Ole Petersen Oleg Gerasimienko Julia Gerasimenko Monika Jakubowska	(Ferdek <i>et al.</i> , 2012) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek <i>et al.</i> , 2016) (Ferdek & Jakubowska, 2017a) (Ferdek <i>et al.</i> , 2017) (Ferdek & Jakubowska, 2017b) (Vervliet <i>et al.</i> , 2018) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2019) (Ferdek <i>et al.</i> , 2020b) (Kusiak <i>et al.</i> , 2022)
	The Physiological Laboratory Liverpool School of Biomedical Sciences University of Liverpool Liverpool, Wielka Brytania	Ole Petersen Oleg Gerasimienko Julia Gerasimenko	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2009) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2010) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2011)
	Institute of Systems, Molecular and Integrative Biology University of Liverpool Liverpool, Wielka Brytania	Robert Sutton	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2009) (Du <i>et al.</i> , 2022) (Yang <i>et al.</i> , 2022) (Kusiak <i>et al.</i> , 2022)
Belgia	Laboratory of Molecular and Cellular Signaling Department of Cellular and Molecular Medicine KU Leuven Leuven, Belgia	Geert Bultynck Tim Vervliet Martijn Kerkhofs	(Vervliet <i>et al.</i> , 2018) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2019)

Polska	Małopolskie Centrum Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński Kraków, Polska	Monika Jakubowska	(Jakubowska <i>et al.</i> , 2019) (Ferdek <i>et al.</i> , 2020b) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2020) (Kusiak <i>et al.</i> , 2020) (Stopa <i>et al.</i> , 2020) (Yang <i>et al.</i> , 2020) (Du <i>et al.</i> , 2022) (Ferdek <i>et al.</i> , 2022) (Yang <i>et al.</i> , 2022) (Kusiak <i>et al.</i> , 2022)
Chiny	West China Hospital Sichuan University Chengdu, Chiny	Wei Huang Fu Xianghui Tingting Liu	(Ferdek <i>et al.</i> , 2020b) (Yang <i>et al.</i> , 2020) (Du <i>et al.</i> , 2022) (Yang <i>et al.</i> , 2022) (Kusiak <i>et al.</i> , 2022)

- e) Większość projektów badawczych, które realizowałem lub w których uczestniczyłem, była wynikiem współpracy międzynarodowej. Współautorami moich publikacji są naukowcy z Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych, krajów europejskich (UE i jeden kraj spoza UE), Japonii, Chin i Polski. Wszystkie instytucje pojawiające się w moich publikacjach wraz z nazwiskami współautorów są wymienione w poniższej tabeli:

	Instytucja / Afiliacja	Nazwiska współautorów	Publikacje
Wielka Brytania	Medical Research Council Group School of Biosciences Cardiff University Cardiff, Wielka Brytania	Eloise Stapleton Richard Charlesworth Polina Nicolaou Tania Hébert Shuang Peng	(Ferdek <i>et al.</i> , 2012) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015) (Ferdek <i>et al.</i> , 2017)
	School of Biomedical Sciences University of Liverpool Liverpool, Wielka Brytania	Alexei Tepikin David Criddle Heidi Baumgartner György Lur Rajarshi Mukherjee Mark Sherwood Robert Burgoyne Alan Morgan James Johnson Jeff Barclay Alastair Watson Lu-Yun Lian Christopher Thorne	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2009) (Johnson <i>et al.</i> , 2009) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2011) (Ferdek <i>et al.</i> , 2012)
	Respiratory Therapy Area Unit Medicines Research Centre GlaxoSmithKline Stevenage, Wielka Brytania	Malcolm Begg	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013)
	Department of Pharmacology University of Oxford Oxford, Wielka Brytania	John Parrington	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015)
	University of Bath Bath, Wielka Brytania	Javier Gonzalez	(Ferdek <i>et al.</i> , 2020a)
	University of Strathclyde Glasgow, Wielka Brytania	Calum Wilson	(Ferdek <i>et al.</i> , 2020a)

Stany Zjednoczone	Department of Medicine University of California Los Angeles, CA, USA	Stephen Pandol Lars Fisher Anna Gukovskaya	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2010)
	University of California Davis, CA, USA	Melanie Gareau	(Ferdek <i>et al.</i> , 2020a)
	University of Virginia Charlottesville, VA, USA	Catherine Hedrick Kevin Lynch Suseela Srinivasan Jeniter Hughes	(Hughes <i>et al.</i> , 2008)
	Department of Diabetes Complications and Metabolism Beckman Research Institute of City of Hope Duarte, CA, USA	Wendong Huang	(Du <i>et al.</i> , 2022)
Kraje UE	Department of Biomedical Sciences CNR Institute of Neurosciences Uniuersytet w Padwie Padwa, Włochy	Tulio Pozzan	(Baumgartner <i>et al.</i> , 2009)
	Molecular Hematology Unit International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology Triest, Włochy	Claudio Martines Dimitar Efremov	(Jakubowska <i>et al.</i> , 2019)
	Medical University of Vienna Wiedeń, Austria	Anneliese Nigisch Stefan Mustafa Guenter Weigel	(Taha <i>et al.</i> , 2010)
	The Rolf Luft Research Center for Diabetes and Endocrinology Karolinska Institutet Sztokholm, Szwecja	Per-Olof Berggren	(Du <i>et al.</i> , 2022)
	Department of Molecular Pharmacology University of Groningen Groningen, Holandia	Reinoud Gosens	(Wojcik-Pszczola <i>et al.</i> , 2020)
	Uniuersytet Karola w Pradze Praga, Czechy	Lucie Muchova Libor Vitek	(Taha <i>et al.</i> , 2010)
Ukraina	Instytut Fizjologii Bogomoletz Kijów, Ukraina	Oleksiy Gryshchenko	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013)
	Lwowski Uniwersytet Narodowy im. Iwana Franki Lwów, Ukraina	Solomiia Bychkova	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013)
Japonia	Riken Brain Science Institute Wako City, Saitama, Japonia	Katsuhiko Mikoshiba Etsuko Ebisui Mark Sherwood	(Gerasimenko <i>et al.</i> , 2011) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2015)
Chiny	West China Hospital Sichuan University, Chengdu, Chiny	Wenya Du Geng Liu Na Shi Shiyu Liu Xinyue Zhu Jiayu Zhang Xiongbo Sang Sailan Zou Dongmei Tang Xinmin Yang Linbo Yao Mei Yuan	(Yang <i>et al.</i> , 2020) (Du <i>et al.</i> , 2022) (Yang <i>et al.</i> , 2022)

	Xiaoying Zhang Lei Dai Jingyu Yang Tao Jin Lihui Deng Dan Du Qing Xia Yan Tian		
	Department of Physiology Medical College Jinan University Kanton, Chiny	Shuang Peng (Ferdek <i>et al.</i> , 2012) (Gerasimenko <i>et al.</i> , 2013)	
Polska	Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński Kraków, Polska	Józef Dulak Alicja Józkowicz Alicja Martyniak Kalina Andrysiak Benjamin Motais Solene Coste Paulina Podkalicka Janusz Pyka Krzysztof Baczyński Dominika Michalczyk- Wetula Maciej Cieśla Anna Susz Beata Płonka Przemysław Płonka Leszek Fiedor Paulina Koczurkiewicz- Adamczyk Agnieszka Kusiak Mateusz Szopa Klaudia Skrzypek Ibeth Guevara Anna Grochot-Przęczek Halina Waś Jerzy Kotlinowski Magdalena Kozakowska Milena Paw Dawid Wnuk	(Taha <i>et al.</i> , 2010) (Jakubowska <i>et al.</i> , 2020) (Wojcik-Pszczola <i>et al.</i> , 2020) (Martyniak <i>et al.</i> , 2021) (Stopa <i>et al.</i> , 2020) (Kusiak <i>et al.</i> , 2020) (Ferdek <i>et al.</i> , 2022)
	Małopolskie Centrum Biotechnologii Uniwersytet Jagielloński Kraków, Polska	Kinga Stopa Daria Krzysztofik	(Stopa <i>et al.</i> , 2020) (Ferdek <i>et al.</i> , 2022) (Kusiak <i>et al.</i> , 2022)
	Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków, Polska	Katarzyna Wójcik- Pszczola Grażyna Chłoń-Rzepa Agnieszka Jankowska Marietta Ślusarczyk Artur Świerczek Krzysztof Pocięcha Elżbieta Wyska Elżbieta Pękała	(Wojcik-Pszczola <i>et al.</i> , 2020)
	Uniwersytet Łódzki Łódź, Polska	Aneta Balcerczyk	(Taha <i>et al.</i> , 2010)

7. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA, ORGANIZACYJNA, POPULARYZACJA NAUKI

a) Kursy akademickie:

	Rok	Instytucja	Kurs [język]	Aktywność
Przed doktoratem	2008	University of Liverpool	Fizjologia eksperymentalna [EN]	Ćwiczenia i warsztaty laboratoryjne (30 h), egzamin (3 h), ocenianie prac studentów
	2010	University of Liverpool	Fizjologia eksperymentalna [EN]	Ćwiczenia i warsztaty laboratoryjne (30 h), egzamin (3 h), ocenianie prac studentów
Po doktoracie	2021	Uniwersytet Jagielloński	Biologia komórki dla studentów studiów podyplomowych z biologii molekularnej [PL]	Wykład (2 godziny)
	2022	Uniwersytet Jagielloński	Biologia komórki dla studentów studiów podyplomowych z biologii molekularnej [PL]	Wykład (2 godziny)
	2022	Uniwersytet Jagielloński	Practicum z cytochemii [PL]	Wykład (2 godziny)
	2023	Uniwersytet Jagielloński	Biologia komórki dla studentów studiów podyplomowych z biologii molekularnej [PL]	Wykład (2 godziny)
	2023	Uniwersytet Jagielloński	Practicum z cytochemii [PL]	Wykład (2 godziny)

b) Opieka nad studentami studiów magisterskich:

Data złożenia / egzaminu	Stopień	Tytuł pracy dyplomowej	Student
11.07.2020 24.07.2020	Magister biofizyki	<i>Rola sygnalizacji wapniowej komórek stelarnych w patofizjologii alkoholowego zapalenia trzustki</i>	Agnieszka Kusiak
12.09.2020 23.09.2020	Magister biochemii	<i>Wpływ inhibitorów białek z rodziny Bcl-2 na przebieg ostrego zapalenia trzustki</i>	Mateusz Szopa
23.06.2021 30.06.2021	Magister biotechnologii molekularnej	<i>Nowa strategia terapeutyczna z wykorzystaniem inhibitorów białek z rodziny Bcl-2 w leczeniu ostrego zapalenia trzustki: badania in vivo w modelu ceruleinowym u myszy</i>	Katarzyna Fryt
23.06.2022 28.06.2022	Magister biochemii	<i>Biochemiczne mechanizmy zwłóknienia trzustki - rola retinoidów w komórkach stelarnych trzustki</i>	Maciej Garczyk

c) Promotor pomocniczy doktorantów (w toku):

Przewidywane ukończenie studiów	Student	Promotor	Promotor pomocniczy
2024	mgr Agnieszka Kusiak	Prof. dr hab. Zbigniew Madeja	Dr Paweł Ferdek
2025	mgr Jacek Litewka	Prof. dr hab. Zbigniew Madeja	Dr Paweł Ferdek

d) Recenzent następujących prac dyplomowych:

Data złożenia / egzaminu	Stopień	Tytuł pracy dyplomowej	Student
25.06.2019 08.07.2019	Licencjat z biochemii	<i>Wpływ Porphyromonas gingivalis i cytokin prozapalnych na ekspresję białek EZH2 i JMJD3 w pierwotnych fibroblastach dziąsła</i>	Sławomir Dudek
24.06.2020 14.07.2020	Licencjat z biotechnologii	<i>Sposoby migracji komórek i przejścia między nimi</i>	Anastasiia Pavlenko
20.07.2020 23.07.2020	MSc Molecular Biotechnology [ENG]	<i>Characterization of the Pancreatic Tumor Microenvironment upon the Therapy with Gemcitabine and/or Tarloxotinib</i> [PL] <i>Charakterystyka mikrośrodowiska guzów trzustki poddanych terapii Gemcytabiną i/lub Tarloxotinibem</i>	Eda Dev
20.07.2020 23.07.2020	MSc Molecular Biotechnology [ENG]	<i>Gemcitabine and Tarloxotinib induce the antioxidant response in PANC-1 human and Panc02 mouse pancreatic cancer cells</i> [PL] <i>Gemcytabina i Tarloksotinib indukują odpowiedź antyoksydacyjną w ludzkich komórkach raka trzustki PANC-1 i mysich Panc02</i>	Davinia Arguedas Mateo
28.06.2021 06.07.2021	Licencjat z biotechnologii	<i>Niewydolność wielonarządowa w chorobie nowotworowej trzustki na przykładzie uszkodzenia nerki - porównanie nerek myszy typu dzikiego i z brakiem aktywności transkrypcyjnej czynnika Nrf2</i>	Gabriela Burda

e) Popularyzacja nauki

W 2018 roku brałem udział w organizacji wydarzenia "Małopolska Noc Naukowców" na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Wydarzenie miało na celu zaprezentowanie uczniom szkół podstawowych i średnich tego, jak wygląda praca naukowa. We współpracy z Małopolskim Centrum Biotechnologii przygotowałem eksperymenty pokazowe dotyczące sygnalizacji Ca²⁺ w komórkach pęcherzykowych trzustki wykonane z użyciem fluorescencyjnego mikroskopu konfokalnego.

f) Działalność organizacyjna

Data	Aktywność	Instytucja / Organizacja
05.07.2015	Członek komitetu organizacyjnego Early Career Physiologists' Symposium (ECPS) "Cell Signalling in Health and Disease", konferencji satelitarnej corocznego kongresu Towarzystwa Fizjologicznego (The Physiological Society, London)	School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2016-2018	Członek stowarzyszenia podoktorskiego w School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania	School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2017	Członek panelu: wewnętrzne granty Seedcorn przeznaczone na badania post-doków w School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania	School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2018	Członek komisji rekrutacyjnej dla przyszłych wykonawców-magistrantów projektu HOMING finansowanego przez FNP i zatytułowanego "Specyficzne mikrośrodowisko guza: czynnik oporności i potencjalny cel w terapii nowotworów trzustki" (PI: Dr Monika Jakubowska)	Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
2018	Członek dwóch komisji dla przyszłych wykonawców-magistrantów projektu HOMING finansowanego przez FNP i zatytułowanego "Alkoholowe zwłóknienie trzustki – rola komórek stelarnych, wewnątrz-komórkowych sygnałów wapniowych oraz białek z rodziny Bcl-2" (PI: Dr Paweł Ferdek)	Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska
18.01.2019	Członek komitetu organizacyjnego Krakowskiego Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego (Krakow Interdisciplinary Science Seminar, KISS) 2019 – spotkania dla grantobiorców FNP	Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
23.01.2020	Członek komitetu organizacyjnego Krakowskiego Interdyscyplinarnego Seminarium Naukowego (Krakow Interdisciplinary Science Seminar, KISS) 2020 – spotkania dla grantobiorców FNP	Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska
2020	Członek komisji rekrutacyjnej dla przyszłego doktoranta do finansowanego przez NCN projektu OPUS "Co sprawia, że zaktywowane komórki stelarne powodują zwłóknienie trzustki?" (PI: Dr Paweł Ferdek)	Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska
2021	Członek komisji rekrutacyjnej dla przyszłego doktoranta do finansowanego przez NCN projektu OPUS " Co sprawia, że zaktywowane komórki stelarne powodują zwłóknienie trzustki?" (PI: Dr Paweł Ferdek)	Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

8. INNE ISTOTNE INFORMACJE

a) Odznaczenia i nagrody

Data	Nagroda
2018-2021	Stypendium dla Wybitnych Młodych Naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego: miejsce 31 na 181
2020	Polska Nagroda Inteligentnego Rozwoju w kategorii Naukowiec Przyszłości
2017	Grant podróży Towarzystwa Fizjologicznego (500 GBP) na konferencję Gordon Research Conference on Calcium Signalling, Lucca, Włochy, czerwiec 2017 r
2016	Nagroda Burgen Scholar Award przyznana przez Academia Europaea w uznaniu za wybitne osiągnięcia akademickie, 28. doroczna konferencja plenarna Academia Europaea, 29. czerwca 2016
2016	Joint Cardiff/Xiamen Grant (5 000 GBP) - otrzymany na wyjazd do Xiamen University (Xiamen, Chiny) w celu nawiązania współpracy naukowej między Cardiff School of Biosciences (Cardiff University) i School of Life Sciences (Xiamen University), a także na przeprowadzenie krótkiego projektu badawczego

b) Doświadczenie redakcyjne

Okres	Rodzaj zatrudnienia
2018-2020	Młodszy Redaktor (Editorial Board Fellow) w <i>The Journal of Physiology</i> (ISSN: 1469-7793, IF ₂₀₂₁ =6,228), oficjalnym czasopiśmie The Physiological Society: jako jeden z młodszych pracowników naukowych byłem bezpośrednio zaangażowany w proces redakcyjny przez okres dwóch lat, pod kierunkiem starszego redaktora
2019-2020	Redaktor Gościnnie wydania tematycznego “ <i>Spotlight on the Background Actors - Physiology and Pathophysiology of Supporting, Accessory and Less Common Cell Types in the Gastrointestinal Tract</i> ” w czasopiśmie <i>Frontiers in Physiology</i> (ISSN: 1664-042X, IF ₂₀₂₁ =4,775)
2020- obecnie	Redaktor Naukowy (Reviewing Editor) w <i>The Journal of Physiology</i> (ISSN: 1469-7793, IF ₂₀₂₁ =6,228), oficjalnym czasopiśmie The Physiological Society; moja 3-letnia kadencja skończy się 07.2023

c) Rozwijanie nowych umiejętności i podnoszenie kompetencji

Podjąłem różne działania, które pomagają mi rozwijać karierę zawodową. Przykładowo obecnie jestem w trakcie trwających rok studiów podyplomowych z Zarządzania Projektami (Wyższa Szkoła Europejska im. ks. Józefa Tischnera, Kraków) – studia te realizuję w celu zdobycia nowych umiejętności zarządzania bardzo przydatnych w kierowaniu projektami naukowymi finansowanymi ze źródeł zewnętrznych. Ponadto przez 4 lata uczyłem się języka chińskiego (Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania) – umiejętność komunikacji w języku chińskim, nawet na bardzo podstawowym poziomie, okazała się nieoceniona podczas moich pobytów naukowych w Chinach. Ukończyłem również szereg krótkich szkoleń związanych z pisaniem grantów czy własnością intelektualną. Szczegółowy wykaz najważniejszych działań podjętych podczas mojej kariery naukowej podsumowuję w poniższej tabeli.

Data	Czas trwania	Aktywność [język]	Instytucja / Organizacja
2022-2023	1 rok 210 godz.	Studia podyplomowe Zarządzanie Projektami (w toku) [PL]	Wyższa Szkoła Europejska im. ks. Józefa Tischnera, Kraków
2022	120 min	Jak stworzyć profesjonalne CV i profil w LinkedIn? (online) [PL]	Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
2022	120 min	ABC komercjalizacji w UJ [PL]	Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
2022	120 min	Własność intelektualna UJ [PL]	Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
2017	2 dni	Warsztaty pisania grantów Marii Skłodowskiej-Curie [EN]	Swansea University, Swansea, Wielka Brytania
2015	120 min	Przygotowanie do ubiegania się o granty badawcze [EN]	Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2014-2015	2 semestry 24 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom wyższy średniozaawansowany [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania
2014	1/2 dnia	Warsztaty: <i>Własność intelektualna i prawa autorskie: zrozumienie praw własnych i praw innych osób</i> [EN]	Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2014	1/2 dnia	Warsztaty: <i>Jak napisać dobry wniosek o grant badawczy</i> [EN]	Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2013-2014	2 semestry 24 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom średniozaawansowany [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania
2013	1 semestr 12 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom rozszerzony II [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania
2013	3 dni	The Home Office Modules 1-4 (PIL A+B and C) – szkolenie uprawniające do prowadzenia prac badawczych <i>in vivo</i> akredytowane przez Towarzystwo Biologiczne (UK), obejmujące ustawodawstwo brytyjskie i praktyczne aspekty hodowli i pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi [EN]	Cardiff University, Cardiff, Wielka Brytania
2012/2013	1 semestr 12 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom rozszerzony I [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania

2012	semestr letni 12 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom utrwalający dla początkujących [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania
2012	1 semestr 12 × 120 min	Chiński (mandaryński): poziom początkujący I [EN]	Cardiff Centre for Lifelong Learning, Instytut Konfucjusza, Cardiff, Wielka Brytania
2009	1 dzień	Wprowadzenie do statystyki [EN]	University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania
2008	1/2 dnia	Seminarium: <i>Bezpieczeństwo pracy z laserami</i> [EN]	University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania
2007	1/2 dnia	Seminarium: <i>Podstawowa ochrona przed promieniowaniem oraz Bezpieczna praca z promieniotwórczością</i> [EN]	University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania
2007	1/2 dnia	Warsztaty dla asystenta dydaktycznego: <i>Wprowadzenie do demonstracji</i> [EN]	University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania

8. BIBLIOGRAFIA

- Adams JM & Cory S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* **26**, 1324-1337.
- Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaaers JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA & Dutch Pancreatitis Study G. (2016). Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **14**, 738-746.
- Akl H, Vandecaetsbeek I, Monaco G, Kauskot A, Luyten T, Welkenhuyzen K, Hoylaerts M, De Smedt H, Parys JB & Bultynck G. (2013). HA14-1, but not the BH3 mimetic ABT-737, causes Ca²⁺ dysregulation in platelets and human cell lines. *Haematologica* **98**, e49-51.
- Annis MG, Soucie EL, Dlugosz PJ, Cruz-Aguado JA, Penn LZ, Leber B & Andrews DW. (2005). Bax forms multispanning monomers that oligomerize to permeabilize membranes during apoptosis. *EMBO J* **24**, 2096-2103.
- Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC & Wilson JS. (1998). Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* **43**, 128-133.
- Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A & Adler G. (1998). Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* **115**, 421-432.
- Bakowski D & Parekh AB. (2007). Voltage-dependent Ba²⁺ permeation through store-operated CRAC channels: implications for channel selectivity. *Cell Calcium* **42**, 333-339.
- Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, Ferdek P, Pozzan T, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Watson AJ & Gerasimenko OV. (2009). Calcium elevation in mitochondria is the main Ca²⁺ requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening. *J Biol Chem* **284**, 20796-20803.
- Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Buchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, Shimosegawa T & Whitcomb DC. (2018). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. Wiley.
- Bertilsson S, Sward P & Kalaitzakis E. (2015). Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **13**, 1662-1669 e1663.
- Chipuk JE & Green DR. (2008). How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? *Trends Cell Biol* **18**, 157-164.
- Criddle DN, Murphy J, Fistetto G, Barrow S, Tepikin AV, Neoptolemos JP, Sutton R & Petersen OH. (2006). Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis. *Gastroenterology* **130**, 781-793.
- Criddle DN, Raraty MGT, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH & Sutton R. (2004). Ethanol Toxicity in Pancreatic Acinar Cells: Mediation by Nonoxidative Fatty Acid Metabolites. *PNAS* **101**, 10738-10743.
- de Beaux AC, Palmer KR & Carter DC. (1995). Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* **37**, 121-126.
- Degterev A, Lugovskoy A, Cardone M, Mulley B, Wagner G, Mitchison T & Yuan J. (2001). Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xL. *Nat Cell Biol* **3**, 173-182.
- Derler I, Schindl R, Fritsch R, Heftberger P, Riedl MC, Begg M, House D & Romanin C. (2013). The action of selective CRAC channel blockers is affected by the Orai pore geometry. *Cell Calcium* **53**, 139-151.
- Dolensek J, Rupnik MS & Stozer A. (2015). Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets* **7**, e1024405.

- Du W, Liu G, Shi N, Tang D, Ferdek PE, Jakubowska MA, Liu S, Zhu X, Zhang J, Yao L, Sang X, Zou S, Liu T, Mukherjee R, Criddle DN, Zheng X, Xia Q, Berggren PO, Huang W, Sutton R, Tian Y, Huang W & Fu X. (2022). A microRNA checkpoint for Ca(2+) signaling and overload in acute pancreatitis. *Mol Ther* **30**, 1754-1774.
- Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, Esposito I, Friess H, Gress TM, Habisch HJ, Hwang RF, Jaster R, Kleeff J, Kloppel G, Kordes C, Logsdon CD, Masamune A, Michalski CW, Oh J, Phillips PA, Pinzani M, Reiser-Erkan C, Tsukamoto H & Wilson J. (2012). StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* **61**, 172-178.
- Ferde P, Gareau MG, Gonzalez J & Wilson C. (2020a). Shaping the future of physiology. *J Physiol* **598**, 2511-2512.
- Ferde PE, Gerasimenko JV, Peng S, Tepikin AV, Petersen OH & Gerasimenko OV. (2012). A novel role for Bcl-2 in regulation of cellular calcium extrusion. *Curr Biol* **22**, 1241-1246.
- Ferde PE & Jakubowska MA. (2017a). Biology of pancreatic stellate cells - more than pancreatic cancer. *Pflugers Arch*.
- Ferde PE & Jakubowska MA. (2017b). On BH3 Mimetics and Ca²⁺ Signaling. *Drug Dev Res* **78**, 313-318.
- Ferde PE, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV & Petersen OH. (2016). Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake. *J Physiol* **594**, 6147-6164.
- Ferde PE, Jakubowska MA, Huang W & Petersen OH. (2020b). Editorial: Spotlight on the Background Actors - Physiology and Pathophysiology of Supporting, Accessory and Less Common Cell Types in the Gastrointestinal Tract. *Front Physiol* **11**, 766.
- Ferde PE, Jakubowska MA, Nicolaou P, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV & Petersen OH. (2017). BH3 mimetic-elicited Ca²⁺ signals in pancreatic acinar cells are dependent on Bax and can be reduced by Ca²⁺-like peptides. *Cell Death Dis* **8**, e2640.
- Ferde PE, Krzysztofik D, Stopa KB, Kusiak AA, Paw M, Wnuk D & Jakubowska MA. (2022). When healing turns into killing - the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis. *J Physiol* **600**, 2579-2612.
- Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS & Violette S. (2013). Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* **5**, 167sr161.
- Gerasimenko J, Ferdek P, Fischer L, Gukovskaya AS & Pandol SJ. (2010). Inhibitors of Bcl-2 protein family deplete ER Ca²⁺ stores in pancreatic acinar cells. *Pflugers Arch* **460**, 891-900.
- Gerasimenko JV, Charlesworth RM, Sherwood MW, Ferdek PE, Mikoshiba K, Parrington J, Petersen OH & Gerasimenko OV. (2015). Both RyRs and TPCs are required for NAADP-induced intracellular Ca²⁺ release. *Cell Calcium* **58**, 237-245.
- Gerasimenko JV, Flowerdew SE, Voronina SG, Sukhomlin TK, Tepikin AV, Petersen OH & Gerasimenko OV. (2006). Bile acids induce Ca²⁺ release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors. *J Biol Chem* **281**, 40154-40163.
- Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Palejwala A, Tepikin AV, Petersen OH & Watson AJ. (2002). Menadione-induced apoptosis: roles of cytosolic Ca(2+) elevations and the mitochondrial permeability transition pore. *J Cell Sci* **115**, 485-497.
- Gerasimenko JV, Gryshchenko O, Ferdek PE, Stapleton E, Hebert TO, Bychkova S, Peng S, Begg M, Gerasimenko OV & Petersen OH. (2013). Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 13186-13191.
- Gerasimenko JV, Lur G, Ferdek P, Sherwood MW, Ebisui E, Tepikin AV, Mikoshiba K, Petersen OH & Gerasimenko OV. (2011). Calmodulin protects against alcohol-induced pancreatic trypsinogen activation elicited via Ca²⁺ release through IP₃ receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 5873-5878.

- Gislason H, Horn A, Hoem D, Andren-Sandberg A, Imsland AK, Soreide O & Viste A. (2004). Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* **93**, 29-33.
- Green DR. (2016). A BH3 Mimetic for Killing Cancer Cells. *Cell* **165**, 1560.
- Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV & Petersen OH. (2016). Ca²⁺ signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca²⁺ channel blockade. *J Physiol* **594**, 281-293.
- Hegyi P. (2016). Bile as a key aetiological factor of acute but not chronic pancreatitis: a possible theory revealed. *J Physiol* **594**, 6073-6074.
- Hegyi P & Petersen OH. (2013). The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* **165**, 1-30.
- Henderson NC, Rieder F & Wynn TA. (2020). Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* **587**, 555-566.
- Hughes JE, Srinivasan S, Lynch KR, Proia RL, Ferdek P & Hedrick CC. (2008). Sphingosine-1-phosphate induces an antiinflammatory phenotype in macrophages. *Circ Res* **102**, 950-958.
- Jakubowska MA, Ferdek PE, Gerasimenko OV, Gerasimenko JV & Petersen OH. (2016). Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation. *Open Biology* **6**, 160149.
- Jakubowska MA, Kerkhofs M, Martines C, Efremov DG, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH, Bultynck G, Vervliet T & Ferdek PE. (2019). ABT-199 (Venetoclax), a BH3-mimetic Bcl-2 inhibitor, does not cause Ca(2+) -signalling dysregulation or toxicity in pancreatic acinar cells. *Br J Pharmacol* **176**, 4402-4415.
- Jakubowska MA, Pyka J, Michalczyk-Wetula D, Baczynski K, Ciesla M, Susz A, Ferdek PE, Plonka BK, Fiedor L & Plonka PM. (2020). Electron paramagnetic resonance spectroscopy reveals alterations in the redox state of endogenous copper and iron complexes in photodynamic stress-induced ischemic mouse liver. *Redox Biol* **34**, 101566.
- Johnson JR, Ferdek P, Lian LY, Barclay JW, Burgoyne RD & Morgan A. (2009). Binding of UNC-18 to the N-terminus of syntaxin is essential for neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem J* **418**, 73-80.
- Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE & Silverman LB. (2009). Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* **53**, 162-167.
- Kruger B, Albrecht E & Lerch MM. (2000). The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol* **157**, 43-50.
- Kusiak AA, Jakubowska MA, Stopa KB, Zhang X, Huang W, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Petersen OH & Ferdek PE. (2022). Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca(2+) signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites. *Cell Death Dis* **13**, 744.
- Kusiak AA, Szopa MD, Jakubowska MA & Ferdek PE. (2020). Signaling in the Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Stellate Cells - a Brief Review of Recent Advances. *Front Physiol* **11**, 78.
- Leung PS & Ip SP. (2006). Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol* **38**, 1024-1030.
- Liou J, Kim ML, Heo WD, Jones JT, Myers JW, Ferrell JE, Jr. & Meyer T. (2005). STIM is a Ca²⁺ sensor essential for Ca²⁺-store-depletion-triggered Ca²⁺ influx. *Curr Biol* **15**, 1235-1241.
- Maleth J, Venglovecz V, Razga Z, Tiszlavicz L, Rakonczay Z, Jr. & Hegyi P. (2011). Non-conjugated chenodeoxycholate induces severe mitochondrial damage and inhibits bicarbonate transport in pancreatic duct cells. *Gut* **60**, 136-138.

- Martyniak A, Andrysiak K, Motais B, Coste S, Podkalicka P, Ferdek P, Stepniewski J & Dulak J. (2021). Generation of microRNA-378a-deficient hiPSC as a novel tool to study its role in human cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* **160**, 128-141.
- Miyashita T & Reed JC. (1993). Bcl-2 oncoprotein blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* **81**, 151-157.
- Monks TJ, Hanzlik RP, Cohen GM, Ross D & Graham DG. (1992). Quinone chemistry and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* **112**, 2-16.
- Munigala S, Kanwal F, Xian H, Scherrer JF & Agarwal B. (2014). Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**, 1143-1150 e1141.
- Neoptolemos JP. (1989). The theory of 'persisting' common bile duct stones in severe gallstone pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* **71**, 326-331.
- Nutt LK, Pataer A, Pahler J, Fang B, Roth J, McConkey DJ & Swisher SG. (2002). Bax and Bak promote apoptosis by modulating endoplasmic reticular and mitochondrial Ca²⁺ stores. *J Biol Chem* **277**, 9219-9225.
- Opie EL. (1901). The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* **12**, 182-188.
- Pandol SJ. (2010). The Exocrine Pancreas. In *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease*. Morgan & Claypool Life Sciences
Copyright © 2011 by Morgan & Claypool Life Sciences., San Rafael (CA).
- Pannala R, Kidd M & Modlin IM. (2009). Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas* **38**, 355-366.
- Pareja E, Artigues E, Mir J, Fabra R, Martinez V, Vazquez A & Trullenque R. (2003). Main pancreatic duct: morphology after acute biliary pancreatitis with magnetic resonance cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Rev Esp Enferm Dig* **95**, 395-400, 389-394.
- Parekh AB & Putney JW, Jr. (2005). Store-Operated Calcium Channels. *Physiol Rev* **85**, 757-810.
- Park CY, Hoover PJ, Mullins FM, Bachhawat P, Covington ED, Raunser S, Walz T, Garcia KC, Dolmetsch RE & Lewis RS. (2009). STIM1 clusters and activates CRAC channels via direct binding of a cytosolic domain to Orai1. *Cell* **136**, 876-890.
- Peng S, Gerasimenko JV, Tsugorka T, Gryshchenko O, Samarasinghe S, Petersen OH & Gerasimenko OV. (2016). Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **371**.
- Petersen OH. (1992). Stimulus-secretion coupling: cytoplasmic calcium signals and the control of ion channels in exocrine acinar cells. *J Physiol* **448**, 1-51.
- Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O & Peng S. (2021). The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev* **101**, 1691-1744.
- Petersen OH & Sutton R. (2006). Ca²⁺ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee. *Trends Pharmacol Sci* **27**, 113-120.
- Petersen OH & Tepikin AV. (2008). Polarized calcium signaling in exocrine gland cells. *Annu Rev Physiol* **70**, 273-299.
- Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R & Criddle DN. (2009). Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* **45**, 634-642.
- Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R & Petersen OH. (2000). Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 13126-13131.

- Rawla P, Sunkara T & Barsouk A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* **14**, 89-103.
- Rice LV, Bax HJ, Russell LJ, Barrett VJ, Walton SE, Deakin AM, Thomson SA, Lucas F, Solari R, House D & Begg M. (2013). Characterization of selective Calcium-Release Activated Calcium channel blockers in mast cells and T-cells from human, rat, mouse and guinea-pig preparations. *Eur J Pharmacol* **704**, 49-57.
- Schachter M. (1969). Kallikreins and kinins. *Physiol Rev* **49**, 509-547.
- Schlesinger PH, Gross A, Yin XM, Yamamoto K, Saito M, Waksman G & Korsmeyer SJ. (1997). Comparison of the ion channel characteristics of proapoptotic BAX and antiapoptotic BCL-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 11357-11362.
- Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT, Cheng EH, Sorcinelli MD, Pozzan T & Korsmeyer SJ. (2003). BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺: a control point for apoptosis. *Science* **300**, 135-139.
- Stopa KB, Kusiak AA, Szopa MD, Ferdek PE & Jakubowska MA. (2020). Pancreatic Cancer and Its Microenvironment-Recent Advances and Current Controversies. *Int J Mol Sci* **21**.
- Taha H, Skrzypek K, Guevara I, Nigisch A, Mustafa S, Grochot-Przeczek A, Ferdek P, Was H, Kotlinowski J, Kozakowska M, Balcerzyk A, Muchova L, Vitek L, Weigel G, Dulak J & Jozkowicz A. (2010). Role of heme oxygenase-1 in human endothelial cells: lesson from the promoter allelic variants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30**, 1634-1641.
- Tinel H, Cancela JM, Mogami H, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Tepikin AV & Petersen OH. (1999). Active mitochondria surrounding the pancreatic acinar granule prevent spreading of inositol trisphosphate-evoked local cytosolic Ca²⁺ signals. *EMBO J* **18**, 4999-5008.
- Venglovecz V, Rakonczay Z, Jr., Ozsvari B, Takacs T, Lonovics J, Varro A, Gray MA, Argent BE & Hegyi P. (2008). Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. *Gut* **57**, 1102-1112.
- Vervliet T, Gerasimenko JV, Ferdek PE, Jakubowska MA, Petersen OH, Gerasimenko OV & Bultynck G. (2018). BH4 domain peptides derived from Bcl-2/Bcl-XL as novel tools against acute pancreatitis. *Cell Death Discov* **4**, 58.
- Vogler M, Dinsdale D, Dyer MJ & Cohen GM. (2009). Bcl-2 inhibitors: small molecules with a big impact on cancer therapy. *Cell Death Differ* **16**, 360-367.
- Voronina S, Longbottom R, Sutton R, Petersen OH & Tepikin A. (2002). Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology. *J Physiol* **540**, 49-55.
- Voronina SG, Gryshchenko OV, Gerasimenko OV, Green AK, Petersen OH & Tepikin AV. (2005). Bile acids induce a cationic current, depolarizing pancreatic acinar cells and increasing the intracellular Na⁺ concentration. *J Biol Chem* **280**, 1764-1770.
- Waldron RT, Chen Y, Pham H, Go A, Su HY, Hu C, Wen L, Husain SZ, Sugar CA, Roos J, Ramos S, Lugea A, Dunn M, Stauderman K & Pandol SJ. (2019). The Orai Ca(2+) channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis. *J Physiol*.
- Wang JL, Liu D, Zhang ZJ, Shan S, Han X, Srinivasula SM, Croce CM, Alnemri ES & Huang Z. (2000). Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 7124-7129.
- Wen L, Voronina S, Javed MA, Szatmary P, Latawiec D, Chvanov M, Collier D, Huang W, Barret J, Begg M, Stauderman K, Roos J, Grigoryev S, Ramos S, Rogers E, Whitten J, Velicelebi G, Dunn M, Tepikin AV, Criddle DN & Sutton R. (2015). Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models. *Gastroenterology* **149**, 481-492.
- Wojcik-Pszczola K, Chlon-Rzepa G, Jankowska A, Slusarczyk M, Ferdek PE, Kusiak AA, Swierczek A, Pocięcha K, Koczurkiewicz-Adamczyk P, Wyska E, Pekala E & Gosens R. (2020). A Novel, Pan-PDE Inhibitor

Exerts Anti-Fibrotic Effects in Human Lung Fibroblasts via Inhibition of TGF-beta Signaling and Activation of cAMP/PKA Signaling. *Int J Mol Sci* **21**.

Yang X, Yao L, Fu X, Mukherjee R, Xia Q, Jakubowska MA, Ferdek PE & Huang W. (2020). Experimental Acute Pancreatitis Models: History, Current Status, and Role in Translational Research. *Front Physiol* **11**, 614591.

Yang X, Yao L, Yuan M, Zhang X, Jakubowska MA, Ferdek PE, Dai L, Yang J, Jin T, Deng L, Fu X, Du D, Liu T, Criddle DN, Sutton R, Huang W & Xia Q. (2022). Transcriptomics and Network Pharmacology Reveal the Protective Effect of Chaiqin Chengqi Decoction on Obesity-Related Alcohol-Induced Acute Pancreatitis via Oxidative Stress and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Front Pharmacol* **13**, 896523.

Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G, Lindsten T, Yu QC, Yuan J & Thompson CB. (2003). Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J Cell Biol* **162**, 59-69.

.....
(Podpis wnioskodawcy)