

## **Prof. dr hab. Janusz Rak** – informacja biograficzna

**Janusz Rak** jest profesorem na Wydziale Pediatrii (Full Professor) Uniwersytetu McGill w Montrealu (Kanada). Jest także kierownikiem Katedry (Jack Cole Chair) Dziecięcej Hematologii i Onkologii oraz kierownikiem Laboratorium Kancerogenezy i Angiogenezy.

Od 2009 jest również profesorem Uniwersytetu im. Masaryka w Brnie (Republika Czeska), a od 2007 doktorem habilitowanym Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej (IITD) im. L. Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. W 2017 Janusz Rak został mianowany Członkiem Zagranicznym Polskiej Akademii Nauk.

Janusz Rak ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu (1980). Po odbyciu stażu podyplomowego (1981) rozpoczął studia doktoranckie w IITD, gdzie uzyskał stopień doktora nauk medycznych (1986) w dziedzinie onkologii eksperymentalnej. Jako stypendysta programu Fullbrighta odbył studia podoktorskie w Instytucie Fundacji Nowotworowej Stanu Michigan (Michigan Cancer Foundation) w Detroit (USA), a następnie w instytutach S. Lunenfelda oraz Sunnybrook w Toronto (Kanada). W jednostkach tych zajmował stanowisko asystenta a następnie pracownika naukowego (scientist), pracując pod kierunkiem profesora Roberta Kerbela (1993–1999).

W latach 2000–2006 Janusz Rak pracował na stanowisku profesora na Wydziale Medycznym na Uniwersytecie McMaster w Hamilton (Kanada), a następnie (od 2006) na Uniwersytecie McGill w Montrealu (Kanada), gdzie obecnie kieruje 12-osobowym zespołem badawczym.

Zainteresowania naukowe Janusza Raka dotyczą badań nad komunikacją międzykomórkową jako siłą napędową w procesie nowotworzenia. Badania te obecnie koncentrują się na roli mikropęcherzyków (*extracellular vesicles*), w tym exosomów, w regulacji procesów naczyniowych towarzyszących nowotworzeniu, takich jak angiogeneza, aktywacja układu krzepnięcia oraz ich biologicznych następstw, w tym regulacji biologicznej komórek drzemiących (*dormant cells*), inicjujących (*stem cells*) oraz inwazyjności złośliwych nowotworów mózgu.

Janusz Rak wniósł do badań swoje koncepcje onkogennej kontroli procesów formowania unaczynionego podścieliska nowotworowego (stroma), w tym regulacji czynników angiogennych (1995). Badania te uwidoczniły również rolę komórek śródbłonna w regulacji zachowania komórek nowotworowych (1994), rolę onkogenów w nowotworowej zakrzepicy (2005). Wykazał również zjawisko międzykomórkowego rozprzestrzeniania onkogennych białek jako części składowej nowotworowych mikropęcherzyków (2008), w tym ich zdolność do międzykomórkowej transmisji onkogennego DNA (2016). Kontynuacja tych badań wykazała związki pomiędzy podtypami molekularnymi nowotworów mózgu i regulacją czynników angiogennych, krzepnięcia, oraz mikropęcherzyków, jak również ich rolę w procesie nowotworzenia (2014). Zainteresowania koncentrują się także na badaniu roli oddziaływań międzykomórkowych z udziałem mikropęcherzyków w biologii komórek inicjujących glejaka (*glioma stem cells*) oraz w odpowiedzi tych komórek na leki przeciwnowotworowe (2018).

Janusz Rak jest autorem lub współautorem 155 prac naukowych i 3 patentów, jest też recenzentem prac naukowych, członkiem komisji grantowych i kolegów redakcyjnych szeregu czasopism. Jego program badawczy jest sponsorowany przez szereg Kanadyjskich fundacji (CIHR, CCSRI, FRSQ, Cole Foundation), w tym prestiżowego programu Foundation Grant. Współpracuje z siecią placówek naukowych w różnych krajach, w tym także z Instytutem L. Hirszfelda we Wrocławiu i kieruje rozwojem naukowym wielu doktorantów, stażystów podoktorskich oraz personelu technicznego. Jest również członkiem specjalistycznych towarzystw naukowych (ISEV, AACR, SNO, ASH).

## WYBRANE PUBLIKACJE

Spinelli C., Montermini L., Meehan B., Brisson A., Choi D., Nakano I. and **Rak J.** (2018, in press). Molecular subtypes and differentiation programs of glioma stem cells as determinants of extracellular vesicle profiles and endothelial cell stimulating activities. **Journal of Extracellular Vesicles (JEV)**.

Choi D., Montermini L., Kim D-K., Meehan B., Roth F.P. and **Rak J.** (2018, in press). The impact of oncogenic EGFRvIII on the proteome of extracellular vesicles released from glioblastoma cells. **Molecular and Cellular Proteomics (MCP)**.

Chennakrishnaiah S., Meehan B., D'Asti E., Montermini L., Lee T-H., Karatzas N., Buchanan M., Tawil N., Choi D., Divangahi M., Basik M. and **Rak J.** (2018, in press). Leukocytes as a reservoir of circulating oncogenic DNA and regulatory targets of tumor-derived extracellular vesicles. **J. of Thrombosis and Haemostasis (JTH)**.

Tawil N.\*, Chennakrishnaiah S.\*, Bassawon R.\*, Johnson R., D'Asti E.\* and **Rak J.** (2018). Single cell coagulomes as constituents of the oncogene-driven coagulant phenotype in brain tumours. **Thrombosis Research (TR)**. 164 Suppl 1:S136-S142.

Garnier D., Meehan B., Kislinger T., Daniel P., Sinha A., Abdulkarim B., Nakano I. and **Rak J.** (2018). Divergent evolution of temozolomide resistance in glioblastoma stem cells is reflected in extracellular vesicles and coupled with radiosensitization. **Neuro-Oncology (N-O)**. 20(2):236-248.

Choi D., Lee T-H., Spinelli C., Chennakrishnaiah S., D'Asti E. and **Rak J.** (2017). Extracellular vesicle communication pathways as regulatory targets of oncogenic transformation. **Seminars in Cell and Developmental Biology (SCDB)**. 67:11-22.

Lee T-H., Chennakrishnaiah S., Meehan B., Montermini L., Garnier D., D'Asti E., Hou W., Magnus N., Gayden T., Jabado N., Eppert K., Majewska L. and **Rak J.** (2016). Barriers to horizontal cell transformation by extracellular vesicles containing oncogenic H-ras. **Oncotarget (OT)**. 7(32):51991-52002. doi: 10.18632/oncotarget.10627.

D'Asti E., Huang A., Kool M., Meehan B.\*\*., Chan J.A., Jabado N., Korshunov A., Pfister S.M. and **Rak J.** (2016). Tissue factor regulation by microRNA-520g in primitive neuronal brain tumour cells- a possible link between oncogenic microRNA and the vascular tumour microenvironment. **American Journal of Pathology (AJP)**. 186(2):446-59.

**Rak J.** (2015). Organ-seeking vesicles. **Nature**. 527(7578):312-4.

Montermini L.\*\*., Meehan B.\*\*., Garnier D.\*, Lee W.J.\*, Lee T-H.\*, Al-Nedawi K. and **Rak J.** (2015). Pharmacological blockade of epidermal growth factor receptor activity triggers release of exosome-like extracellular vesicles containing target oncoprotein and genomic DNA. **Journal of Biological Chemistry (JBC)**. 290(40):24534-46.

Das J., Ivanov I., Montermini L.\*\*., **Rak J.**, Sargent E.H. and Kelley S.O. (2015). An electrochemical clamp assay for direct, rapid analysis of circulating nucleic acids in serum. **Nature Chemistry**. 7(7):569-75.

Lee T-H.\*, Chennakrishnaiah S.\*, Audemard E., Montermini L.\*\*, Meehan B.\*\* and **Rak J.** (2014). Oncogenic ras-driven cancer cell vesiculation leads to emission of double-stranded DNA capable of interacting with target cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)**. 451(2):295-301.

Magnus N.\*, Garnier D.\*, Meehan B.\*\*., McGraw S., Lee T-H., Caron M., Bourque G., Milsom C., Jabado N., Trasler J., Pawlinski R., Mackman N. and **Rak J.** (2014). Tissue factor expression modulates gliomagenesis, provokes escape from tumor dormancy and leads to genomic alterations. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (PNAS)**. 111(9):3544-9; recommended by Faculty 1000.

Magnus N.\*, Gerges N., Jabado N. and **Rak J.** (2013). Coagulation gene expression profile in glioblastoma is defined by molecular subtypes. **J. of Thrombosis and Hemostasis (JTH)**. 11(6):1197-2000 - recommended by Faculty 1000.

Lu J., Ye X., Fan F., Xia L., Bhattacharya R., Tozzi F., Sceusi E., Zhou Y., Tachibana I., Hawke D.H., **Rak J.**, Mani S., Zweidler-McKay P., Ellis L.M. (2013). Endothelial Cells Promote the Colorectal Cancer Stem Cell Phenotype Through a Soluble Form of Jagged-1. **Cancer Cell**. 23:1-15.

Garnier D.\*, Magnus N.\*, Lee T-H.\*, Bentley V.\*, Meehan B.\*\*\*, Milsom C., Montermini L., Kislinger T., **Rak J.** (2012). Cancer cells induced to express mesenchymal phenotype release exosome-like extracellular vesicles carrying tissue factor. **J. Biol. Chem.** 287(52):43565-72.

Magnus N.\*, Garnier D.\* and **Rak J.** (2010). Oncogenic epidermal growth factor receptor up-regulates multiple elements of the tissue factor signaling pathway in human glioma cells. **Blood**. 116(5):815-818.

Milsom C.\*, Magnus N.\*, Meehan B., Al-Nedawi K., Garnier D. and **Rak J.** (2009). Tissue Factor and Cancer Stem Cells – Is There a Linkage. **Arterioscl Thromb. Vasc Biol (ATVB)**. 29:2005-14.

Al-Nedawi K.\*, Meehan B.\*\*\*, Allison A.C. and **Rak J.** (2009). Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. **Proceedings of the Natl Acad. of Sci, USA (PNAS)**. 106:3794-3799; Media coverage (The Gazette).

Al-Nedawi K.\*, Meehan B., Micallef J., Lhotak V.\*, May L.\*\*\*, Guha A. and **Rak J.** (2008). Intercellular transfer of the oncogenic EGFRvIII *via* tumor cell derived microvesicles. **Nature Cell Biology**. 10, 5: 619-624- Editorialized, media coverage.

**Rak J.** (2006). Is cancer stem cell a cell, or a multicellular unit capable of inducing angiogenesis. **Medical Hypotheses**. 66: 601-4.

Kalas W.\*, Yu J.L.\*, Rosenfeld J., Benzra R., Bornstein P. and **Rak J.** (2005). Oncogenes and angiogenesis. Downregulation of thrombospondin 1 in normal fibroblasts exposed to factors from cancer cells harboring mutant ras. **Cancer Res**. 65: 8878-8886.

Yu J.L.\*, May L.\*\*\*, Lhotak V.\*, Shahrzad S., Shirasawa S., Weitz J.I., Coomber B., Mackman N. and **Rak J.** (2005). Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: Implications for tumor progression and angiogenesis. **Blood**. 105: 1734-174 - with cover image.

Yu J.L.\* and **Rak J.** (2004). Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 11:2065-7.

Viloria-Petit A.\*\*\*, Miguero L., Gertsenstein M., Yu J.\*, Sheehan C., May L.\*\*\*, Lobe C., Nagy A., Kerbel R.S. and **Rak J.** (2003). Contrasting effects of VEGF gene disruption in embryonic stem cell-derived teratomas versus adult fibrosarcoma cells. **EMBO J**. 22, 16: 4091-4102.

Yu J.\*\*\*, **Rak J.**, Coomber B., Hicklin D., Kerbel R.S. (2002). Effect of *p53* status on tumor response to anti-angiogenic therapy. **Science**. 295: 1526-1528.

**Rak J.**, Mitsuhashi Y., Bayko L., Filmus J., Shirasawa S., Sasazuki T., Kerbel R.S. (1995). Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: Implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. **Cancer Res**. 55: 4575-4580.

**Rak J.**, Hegmann E., Lu C., Kerbel R.S. (1994). Progressive loss of sensitivity to endothelium-derived growth inhibitors expressed by human melanoma cells during disease progression. **J. Cell. Physiol**. 159: 245-255.