

## **AUTOREFERAT**



**Dr n. med. Radosław Mlak**

**Lublin, 2020**

**SPIS TREŚCI:**

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne - z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	3
4. Omówienie osiągnięć o których mowa w art. 219 ust. 1. pkt 2 Ustawy.....	4
4.1. Wprowadzenie.....	7
4.2. Omówienie prac składających się na cykl publikacji.....	19
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	27
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.....	31
7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.....	37

1. **Imię i nazwisko: Radosław Mlak**
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne - z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:**

#### **2014: Dyplom doktora nauk medycznych**

II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.  
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk; Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.  
Temat rozprawy doktorskiej: „*Analiza polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów kodujących białka naprawy DNA w kwalifikacji do chemioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.*” (**rozprawa doktorska została wyróżniona**)

Odpis dyplomu znajduje się w **załączniku nr 4**.

#### **2009: Dyplom magistra analityki medycznej**

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński (Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej); Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos; Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (obecnie Kierownik Zakładu Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie)

Tytuł pracy magisterskiej: „*Rola VEGF w przewlekłej białaczce limfocytowej.*”

Numer Prawa Wykonywania Zawodu Diagnosty Laboratoryjnego (PWZDL: 100190).

### **3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

2020 – obecnie: **kierownik Pracowni Badań Składu Ciała** Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

2018-2020: **adiunkt Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka** Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

2013-2018: **asystent Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka** Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

2009-2013: **doktorant Pracowni Immunologii i Genetyki Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii** Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

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

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„„**Genetyczne czynniki prognostyczne oraz predykcyjne toksyczności leczenia onkologicznego w wybranych nowotworach złośliwych.**”

Na osiągnięcie składa się cykl **5 publikacji** (5 prac oryginalnych) powiązanych tematycznie, w których byłem pierwszym autorem (w jednej pracy byłem drugim w kolejności ale *ex-aequo* pierwszym autorem).

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Łączna punktacja: **IF = 14.966**      KBN/MNiSW = **450 pkt**

Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w **załączniku nr 5**.

Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe znajdują się w **załączniku nr 6 (tylko wersja elektroniczna)**.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

**H1.** The relationship between polymorphisms of genes regulating DNA repair or cell division and the toxicity of platinum and vinorelbine chemotherapy in advanced NSCLC patients. Tomasz Powrózek\*, **Radosław Mlak\***, Paweł Krawczyk, Iwona Homa, Marzanna Ciesielka, Piotr Koziół, Monika Prendecka, Janusz Milanowski, Teresa Małecka-Massalska. Clin. Transl. Oncol. 2016 vol. 18 nr 2 s. 125-131. (IF=2.353; MNiSW=70 pkt; praca oryginalna).

\* - wkład autorów został określony jako równorzędny

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu i obróbce materiału klinicznego, przeprowadzeniu izolacji materiału genetycznego i genotypowania za pomocą innowacyjnej metody w nowatorskiej modyfikacji (metoda minisekwencjonowania została wykorzystana do stworzenia panelu kilkunastu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów oznaczanych jednocześnie), stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 70% treści manuskryptu.*

- H2.** *RRM1* gene expression evaluated in the liquid biopsy (blood cfRNA) as a non-invasive, predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis and potential prognostic biomarker in head and neck cancer patients. **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, Marcin Mazurek, Teresa Małecka-Massalska. *Cancer Biomark.* 2018 vol. 22 nr 4 s. 657-667. (IF=2.859; MNiSW=70 pkt; praca oryginalna).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu i obróbce materiału klinicznego, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej danych, interpretacji i opracowaniu wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 95% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.*

- H3.** The relationship between *TNF- $\alpha$*  gene promoter polymorphism(-1211 T > C), the plasma concentration of TNF- $\alpha$ , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck cancer. **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Grzegorz Sobieszek, Teresa Małecka-Massalska. *Support. Care Cancer* 2020 vol. 28 nr 2 s. 531-540. (IF=2,635; MNiSW=100 pkt; praca oryginalna)

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu i obróbce materiału klinicznego, obróbce bazy danych, interpretacji i opracowaniu wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 75% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.*

- H4.** Polymorphism of *TNFRSF1A* gene may act as predictor of severe radiation-induced oral mucositis and prognosis factor in head and neck cancer patients. [AUT.] **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Dorota Korzeb, Mansur Rahnema-Hezavah, Teresa Małecka-Massalska. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* [online] 2020 s. 1-34. (IF=1,601; MNiSW=70 pkt; praca oryginalna)

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu i obróbce materiału klinicznego, obróbce bazy*

*danych, interpretacji i opracowaniu wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 75% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.*

- H5.** Polymorphisms in the promotor region of the *CRBN* gene as a predictive factor for peripheral neuropathy in the course of thalidomide-based chemotherapy in multiple myeloma patients. **Radosław Mlak**, Aneta Szudy-Szczyrek, Marcin Mazurek, Michał Szczyrek, Iwona Homa-Mlak, Michał Mielnik, Sylwia Chocholska, Olga Jankowska-Łęcka, Teresa Małecka-Massalska, Marek Hus. Br. J. Haematol. [online] 2019 vol. 186 nr 5 s. 695-705, (IF=5,518; MNiSW=140 pkt; praca oryginalna).

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, analizie statystycznej danych, interpretacji i opracowaniu wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 65% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.*

#### **4.1. Wprowadzenie**

Pomimo podjętych w ostatnich latach licznych działań edukacyjnych i profilaktycznych oraz poprawy dostępności do nowoczesnej aparatury diagnostycznej w dalszym ciągu obserwujemy wzrost liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oraz, co szczególnie niepokojące, wzrost umieralności z ich powodu. Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym, na który na całym świecie umiera rocznie ponad 1,3 miliona osób. W Polsce z powodu raka płuca umiera rocznie około 20 tysięcy osób. Podobnie nowotwory głowy i szyi są jednymi z najczęstszych nowotworów złośliwych. Ocenia się, że liczba rozpoznań tego nowotworu na świecie sięga prawie 700 tysięcy rocznie (w Polsce jest to około 6 tysięcy rocznie). Natomiast w przypadku szpiczaka plazmocytowego liczba nowych zachorowań rocznie dochodzi do około 490 tysięcy na świecie i ok 2 tysięcy w Polsce.[1,2] Pomimo coraz lepszego dostępu do nowoczesnych leków oraz metod leczenia terapie onkologiczne w wielu przypadkach w dalszym ciągu charakteryzują się niesatysfakcjonującą skutecznością. Niestety u większości chorych na pewnym etapie leczenia (różnym w zależności od typu nowotworu) dochodzi do progresji choroby prowadzącej ostatecznie do zgonu pacjenta. W związku z powyższym poszukiwanie czynników predykcyjnych (pozwalających oszacować ryzyko niepowodzenia leczenia lub wystąpienia związanej z nim toksyczności) jak również prognostycznych (pozwalających oszacować ryzyko skrócenia czasu życia) wydaje się być obecnie problemem szczególnie aktualnym. Oszacowanie ryzyka niepowodzenia leczenia lub związanej z nim toksyczności (prowadzącej niejednokrotnie do przedwczesnego przerwania terapii) jest szczególnie istotne w kontekście rozwijającego się obecnie coraz dynamiczniej leczenia spersonalizowanego w tym również terapii ukierunkowanych molekularnie.

W wielodyscyplinarnym leczeniu chorych na nowotwory złośliwe w zaawansowanych stadiach dominującą rolę odgrywa podejście systemowe (chemioterapia, radioterapia).[3]

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest najczęstszym typem histopatologicznym raka płuca (rozpoznaje się go u około 85% chorych). Zwykle NDRP jest rozpoznawany w miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym stadium choroby (IIIA - przypadki nieoperacyjne, IIIB, IV), co dyskwalifikuje tych pacjentów z możliwości skorzystania z radykalnej operacji. Podstawową metodą leczenia pozostaje więc standardowa

chemioterapia, często łączona z radioterapią. Co więcej, pomimo niezaprzeczalnego przełomu związanego z wprowadzeniem nowych leków ukierunkowanych molekularnie (w tym intensywnych badań nad immunoterapią), znaczny odsetek chorych nadal otrzymuje klasyczne cytostatyki w ramach leczenia wielodyscyplinarnego. Standardowa chemioterapia pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego NDRP, niebędących nosicielami mutacji aktywujących w genie *EGFR* polega na skojarzeniu związków platyny (w Polsce głównie cisplatyny) z lekiem kolejnej generacji (m.in. gemcytabiną, winorelbina, pemetrekselem, docetaksel lub paklitaksel). Jednak większość schematów leczenia opartych na cytostatykach stosowanych w NDRP charakteryzuje się podobną, umiarkowaną skutecznością. Obiektywną odpowiedź uzyskuje się zwykle w mniej niż 40% przypadków, natomiast mediana całkowitego przeżycia wzrasta tylko do 1,5 miesiąca w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą. Z drugiej strony tego typu leczenie zwykle wiąże się z wysoką toksycznością ogólnoustrojową.[3] Ze względu na niszczenie struktur komórkowych i blokowanie cyklu komórkowego, cytostatyki oddziałują zarówno na komórki nowotworowe jak i normalne, przez co powodują liczne działania niepożądane (hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, toksyczność hematologiczna). Zdolność do naprawy DNA odgrywa zatem ważną rolę nie tylko w karcynogenezie ale również w odpowiedzi na leczenie i występowaniu toksyczności chemioterapii opartej na cytostatykach. Mechanizm działania związków platyny polega na ich łączeniu z DNA, co prowadzi do powstawania wiązań krzyżowych wewnątrz i między niemi kwasów nukleinowych. Powstająca wówczas nieprawidłowa struktura DNA (tzw. addukty DNA) może powodować pęknięcie nici DNA, zahamowanie transkrypcji i zmiany w kodowanych białkach, co w większości przypadków prowadzi do apoptozy komórek lub znacznego upośledzenia ich funkcji.[4] W przypadku gemcytabiny, mechanizm działania polega na wbudowaniu jej cząsteczek w łańcuchy kwasów nukleinowych (zamiast prawidłowych nukleotydów), co z kolei prowadzi do zahamowania replikacji DNA, a przez to także może indukować apoptozę i zaburzać funkcjonowanie komórek.[5] Leki należące do grupy taksanów (docetaksel, paklitaksel) oraz alkaloidów Barwinka (winorelbina) mają mechanizm działania oparty na uszkodzeniach wrzeciona mitotycznego co skutkuje zablokowaniem podziałów komórkowych.[6] W przypadku naprawy uszkodzeń DNA spowodowanych cytostatykami takimi jak związki platyny czy gemcytabina największe znaczenie wydają się mieć wyspecjalizowane białka mechanizmu NER (ang. *nucleotide excision repair*) kodowane przez szereg genów, m.in: *ERCC1*, *XPA*, *XPC*, *XPD* czy *XPG*.



Reperacja przy udziale mechanizmu NER zachodzi w kilku etapach i obejmuje m. in. rozpoznanie i stabilizację miejsca uszkodzenia, rozplecenie helisy DNA, nacięcie nici DNA, wycięcie uszkodzonego fragmentu DNA, syntezę nukleotydów oraz ligację (odtworzenie nici DNA).[7] Ponadto, dla reperacji opisywanych powyżej uszkodzeń duże znaczenie (sugeruje się, że szczególnie w przypadku gemcytabiny) mogą mieć białka dostarczające prawidłowych nukleotydów, tj. RNR (reduktaza rybonukleotydowa) czyli produkt białkowy genu *RRM1*. Jest to enzym biorący udział w syntezie kwasów dezoksyrybonukleinowych. Ułatwia ona pozyskiwanie *de novo* deoksyrybonukleozydów z rybonukleozydów. Oprócz szlaku, w którym nukleotydy są odzyskiwane poprzez fosforylację nukleozydów jest to jedyny proces pozyskiwania endogennych trifosforanów deoksyrybonukleozydów - niezbędnych do syntezy DNA.[8] Natomiast poziom uszkodzeń spowodowanych taksanami i alkaloidami barwinka może być z kolei uwarunkowany statusem białka Statmina-1 (ang. *oncoprotein-18*, *Stathimin-1*) będącego produktem genu *STMN1*. Badania doświadczalne pokazały, że w istotny sposób wpływa ona na dynamikę mikrotubul. Powyżej wymienione leki wywierają swój wpływ terapeutyczny poprzez zaburzanie polimeryzacji lub depolimeryzacji formowania się mikrotubul.[6,9] Na podstawie powyższych informacji można postawić hipotezę, że każda zmiana dotycząca poziomu ekspresji i funkcjonowania powyższych genów (np. spowodowana polimorfizmami pojedynczych nukleotydów – ang. *single nucleotide polymorphisms* - SNPs) może wpływać na ryzyko obniżenia skuteczności lub rozwoju toksyczności zastosowanych cytostatyków. Badania opublikowane w ciągu ostatnich lat wskazywały, że w niektórych podgrupach pacjentów z NDRP otrzymujących standardową chemioterapię opisywane powyżej predyspozycje genetyczne mogą potencjalnie stać się czynnikami predykcyjnymi (także dla toksyczności terapii) lub prognostycznymi. Jednak w dalszym ciągu brak jest jednoznacznych wyników a rola tych markerów jako czynników predykcyjnych lub prognostycznych nie została ostatecznie wyjaśniona.[10-12] Przemawia to za koniecznością prowadzenia kolejnych badań naukowych, które przyczynią się do ostatecznego określenia związku pomiędzy predyspozycjami genetycznymi chorych na NDRP a skutecznością stosowanego u nich leczenia i występowaniem związanej z nim toksyczności.

Pod pojęciem „nabłonkowe nowotwory głowy i szyi” rozumie się raki umiejscowione w górnej części układu oddechowego i pokarmowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Typowy przebieg kliniczny i rokowanie

poszczególnych nowotworów może się różnić w zależności od lokalizacji, jednak podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne sprzyjają rozpatrywaniu ich łącznie jako jedną grupę.[3] W zależności od stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji ogniska pierwotnego, stanu ogólnego i preferencji pacjenta u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi stosuje się radioterapię jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym, samodzielne lub w skojarzeniu z leczeniem systemowym. Radioterapia, podobnie jak pozostałe metody leczenia, posiada określone ograniczenia. Jednym z istotniejszych, obserwowany u większości chorych na nowotwory głowy i szyi poddanych radioterapii, jest ostry odczyn popromienny w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. U ok 70% chorych pojawia się ból, u ok 60 % zaburzenia połykania, u ok 50% konieczne jest zastosowanie opioidów. Ponadto, u ok 15% chorych dochodzi do istotnej utraty wagi ciała w następstwie której wymagane jest stosowanie żywienia pozajelitowego [13] Objawy te stanowią istotne utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu pacjenta, obniżając istotnie jakość jego życia.

Z tego względu wymagają one odpowiedniej oceny i wdrożenia właściwych metod leczenia zachowawczego. Niestety u wielu chorych, mimo zastosowanego leczenia rozwija się nasilona postać ostrego odczynu popromiennego (stopnie 3-4 wg skali EORTC/RTOG). Implikuje to konieczność modyfikacji harmonogramu leczenia (nieplanowane przerwy w radioterapii), co z reguły skutkuje znacznym ograniczeniem skuteczności tej metody terapii. Po ok 2-4 tygodniach od rozpoczęcia napromieniania, dochodzi do wzmożonej repopulacji komórek guza, w trakcie której czas ich podwojenia skraca się z 60 do 4 dni [14]. Toteż, występowanie niezaplanowanych przerw w radioterapii powoduje, że w okresie bez napromieniania proliferacja komórek nowotworowych jest znacznie szybsza [15]. Następstwem czego jest poważne ograniczenie skuteczności tej metody leczenia zarówno w zakresie tzw. kontroli miejscowej jak i czasu przeżycia całkowitego [16,17]. Potwierdzono, że jednodniowa niezaplanowana przerwa w radioterapii zmniejsza 2 letnią kontrolę miejscową o 0,68%, natomiast po przerwie w radioterapii trwającej 6 dni, każdy następny dzień przerwy redukuje 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy o 1-2% [18]. Rozwój nasilonego ostrego odczynu popromiennego u chorych poddanych radioterapii z powodu nowotworów głowy i szyi jest osobniczo zróżnicowany. Pomimo poznania niektórych czynników ryzyka wystąpienia odczynu takich jak: wysoka dawka napromieniania, objętość tkanek poddanych napromienianiu, zastosowanie chemioradioterapii, młodszy wiek,

lokalizacja guza (jama ustna, nosogardziel), gorszy stan sprawności czy czas leczenia oraz szeregu zmiennych potencjalnie znaczących, co do których brak jest jednak jednoznacznych danych (płeć, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, dieta, niska masa ciała, uprzednie choroby przyzębia, zaawansowany stopień choroby oraz występowanie ostrego odczynu popromiennego w przeszłości) w dalszym ciągu nie jesteśmy w stanie, w codziennej praktyce klinicznej wyselekcjonować chorych, u których może wystąpić nasilony ostry odczyn popromienny [19-23]. Sugeruje się, że może to wynikać ze złożoności mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie ostrego odczynu popromiennego. Dotychczas opisano kilkanaście szlaków sygnałowych i metabolicznych zaangażowanych w rozwój ostrego odczynu popromiennego. Przede wszystkim jest on wynikiem braku równowagi pomiędzy proliferacją i śmiercią komórek (spowodowaną napromienianiem). Wśród dotychczas opisywanych, 14 niezależnych szlaków sygnałowych zaangażowanych w rozwój ostrego odczynu popromiennego do najważniejszych należą: aktywacja ścieżek sygnałowych receptorów: Toll-like (TLR), komórek B, czynnika transkrypcyjnego kappa B (NF-kB), czynniki regulujące cykl komórkowy: receptor punktu kontrolnego uszkodzenia G2/M DNA, szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38 (MAPK), sygnalizacja szlaku P13K/AKT, aktywacja ścieżki sygnałowej Wnt/B- katenina, czynnika śródbłonkowego naczyń krwionośnych, cytokin zapalnych: TNF-a i IL-6.[24-27] Rozwój ostrego odczynu popromiennego przebiega w pięciu głównych fazach: inicjacja (przeważają procesy zapalne /waskularyzacyjne), pierwotna odpowiedź na uszkodzenie, sygnalizacja i wzmocnienie, owrzodzenie i gojenie. W pierwszej fazie - następuje rozwój stanu zapalnego, nabłonek, tkanka łączna i tkanki wewnątrznacyniowe, które zostały uszkodzone przez promieniowanie, uwalniają prozapalne [np. TNF-a, interleukina 1-beta (IL-1 $\beta$ ) i prostaglandyny (PG)] i przeciwzapalne (np. IL-10 i IL-11) cytokiny. Nadmiar produkcji TNF-a aktywuje oś TNF-TNF-R, powodując nasilenie stanu zapalnego. Brak równowagi między tymi mediatorami może prowadzić zarówno do uszkodzenia tkanki poprzez zwiększoną przepuszczalność naczyń i naciekanie komórek zapalnych (działanie prozapalne), jak i do ograniczenia uszkodzeń (działanie przeciwzapalne). Czynniki wzrostu naskórka (EGF) i czynnik wzrostu keratynocytów (KGF) są uwalniane w fazie nabłonkowej w celu przyspieszenia regeneracji nabłonka po apoptozie wywołanej napromienianiem. Faza owrzodzenia przebiega z utratą bariery ochronnej co jest związane z przerwaniem ciągłości błony podstawnej. Powoduje mikrokoagulacje i neutropenię, które są przyczyną wtórnych infekcji

(wywołanych przez bakterie Gram-ujemne i drożdże). [22, 28, 29] Odpowiedź zapalną wzmacniają bakteryjne egzotoksyny, które powodują uwalnianie większej ilości cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) [30]. Wydaje się, że kluczową rolę w rozwoju OM odgrywa wpływ wywierany na komórki jamy ustnej przez nadmiernie wytwarzane cytokiny zapalne (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6 i IL-8). Wysokie stężenie TNF- $\alpha$  i innych cząsteczek zapalnych zaburza homeostazę błony śluzowej jamy ustnej i utrudnia prawidłowe gojenie się ran. Objawy te są spowodowane zmniejszeniem proliferacji, migracji i osłabieniem wzrostu komórek [31]. Najnowsze wyniki badań nad patogenezą ostrego odczynu popromiennego u chorych na nowotwory głowy i szyi wskazują, że obserwowana zmienność osobnicza charakterystyczna dla tego rodzaju toksyczności terapii może wynikać predyspozycji genetycznych, co zostało wykazane w niektórych publikacjach [32-35].

Szpiczak mnogi jest złośliwą chorobą hematologiczną wywodzącą się z klonalnych, nietypowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Stanowi około 0,8% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje głównie u osób starszych (mediana wieku chorych to 69 lat). Występuje częściej u mężczyzn. Choroba charakteryzuje się proliferacją i akumulacją komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, obecnością białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu oraz zmian osteolitycznych w kościach. Początkowe objawy kliniczne są zwykle mało charakterystyczne, mogą występować stany podgorączkowe, osłabienie, spadek masy ciała, infekcje. Rozpoznanie szpiczaka mnogiego jest trudne dlatego choroba rozpoznawana jest często w zaawansowanym stanie. Jej rozwój prowadzi m.in. do powstawania rozsianych ubytków kostnych, złamań patologicznych, niewydolności szpiku kostnego, uszkodzenia nerek. Dzięki wprowadzeniu chemioterapii wysokodawkowej, a następnie autologicznego przeszczepu szpiku kostnego, a także nowych leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomów, nastąpił niekwestionowany przełom w leczeniu szpiczaka mnogiego. Według aktualnych statystyk 5-letnie przeżycie wynosi 48,5%, a mediana całkowitego przeżycia przekracza 6 lat. Dla wielu pacjentów jest to obecnie choroba przewlekła.[1,36] Talidomid był pierwszym lekiem immunomodulującym wprowadzonym do leczenia szpiczaka mnogiego. Jest to związek organiczny złożony z reszt ftalimidu i glutarimidu. Talidomid działa wielokierunkowo zarówno na komórki szpiczaka, jak i mikrośrodowisko szpiku kostnego. Oddziałuje bezpośrednio na plazmocyty nowotworowe, zatrzymując komórki w fazie G1, indukując

apoptozę oraz hamując złożone procesy neowaskularyzacji i adhezji komórek szpiczaka do zrębu szpiku kostnego. Hamuje rozwój i migrację plazmacytów poprzez blokowanie produkcji i uwalniania cytokin i czynników wzrostu oraz wykazuje aktywność immunomodulacyjną związaną z hamowaniem wydzielania interleukiny (IL) 6, IL10 i IL12, zwiększając produkcję IL4 i IL5. Ponadto indukuje wytwarzanie limfocytów T w tym pomocniczych typu 1 (Th1) oraz wydzielanie interferonu  $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ) i IL2.[37,38] Niestety talidomid powoduje wiele negatywnych skutków, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Najczęstsze i najbardziej uporczywe to zaparcia, senność i polineuropatia obwodowa.[39] Lek może również wywoływać mielosupresję (zwykle łagodną neutropenię, trombocytopenię, anemię), infekcje, różne zmiany skórne od pokrzywki do zespołu Stevensa-Johnsona, arytmie, bradykardię zatokową i zaburzenia endokrynne (głównie niedoczynność tarczycy).[40] Najczęstszymi przyczynami zmniejszenia dawki i przerwania leczenia są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i neuropatia obwodowa.[41,42] Dostępna literatura sugeruje, że potencjalnym markerem genetycznym pozwalającym przewidzieć występowanie toksyczności leczenia opartego na talidomidzie może być gen *CRBN*, który koduje cereblon - białko, które jest wspólnym celem molekularnym tego leku i jego analogów. Cereblon został zidentyfikowany stosunkowo niedawno, ponieważ dopiero w 2010 roku, a odkrycie to było przełomem w zrozumieniu mechanizmu działania leków immunomodulujących. Cereblon jest składową kompleksu E3 ligazy ubikwityny katalizującego ubikwitynację białek, co kieruje je na drogę degradacji związanej z proteasomem. Białko to jest odpowiedzialne zarówno za występowanie powikłań teratogennych talidomidu, jak i jego aktywności antyproliferacyjnej, antyangiogennej i immunomodulacyjnej. Wyłączenie genu *CRBN* w liniach komórkowych oraz niska ekspresja białka warunkuje oporność na talidomid i jego analogi.[43,44] W okresie przygotowywania publikacji do druku w dostępnej literaturze nie występowały prace oceniające związek między ekspresją lub SNPs genu *CRBN* a ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z talidomidem i jego analogami.

W związku z powyższym do podstawowych mechanizmów oporności terapeutycznej i/lub wystąpienia nasilonej toksyczności należą m.in.: wzrost funkcji naprawczych uszkodzeń DNA, zakłócenia szlaków apoptozy, nieprawidłowości związane ze stanem zapalnym, w tym nierzadko zaburzenia dotyczące celi molekularnych będących jednocześnie czynnikami, których nieprawidłowości były przyczyną transformacji nowotworowej. Mechanizm działania

wielu cytostatyków i radioterapii oparty jest na zaburzaniu integralności komórki w wyniku bezpośredniego uszkodzenia materiału genetycznego lub nasileniu procesu zapalnego. Jednak w przypadku wysokiej wydajności mechanizmów naprawy DNA lub zaburzeniu odpowiedzi z układu immunologicznego komórka nowotworowa może uniknąć apoptozy, co wiąże się z brakiem zamierzonego efektu terapii i /lub nasileniem jej toksyczności.[37, 38] Z tego względu istotnym kierunkiem w badaniach nad skutecznością oraz przyczynami działań niepożądanych chemioterapii i radioterapii jest dokładne wyjaśnienie roli mechanizmów naprawy DNA, warunkujących apoptozę, procesów odpowiedzi immunologicznej i stanu zapalnego jak również odpowiedzialnych za sygnalizację komórkową.

Dotychczasowe doniesienia naukowe sugerują, że obecność określonych SNPs lub zmiany poziomów ekspresji genów kodujących białka naprawy DNA, cytokiny zapalne lub stanowiące element szlaków sygnałowych mogą wpływać na efekt zastosowanej chemio- lub radioterapii. W związku z powyższym obecne trendy światowe dążą w kierunku maksymalizacji korzyści terapeutycznych przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych poprzez indywidualizację terapii.[45, 46]

Cykl prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne rozpoczyna praca w sposób kompleksowy oceniająca związek pomiędzy SNPs zlokalizowanymi w genach kodujących białka naprawy DNA a różnymi rodzajami toksyczności leczenia cytostatykami u chorych w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Następna praca skupia się na znaczeniu poziomu ekspresji genu *RRM1* ocenianego w wolnym krążącym mRNA (oznaczenia w osoczu krwi) w rozwoju ostrych odczynów popromiennych u chorych z zaawansowanymi rakami regionu głowy i szyi, u których zastosowano radioterapię. Kolejne dwie prace również skupiają się na problemie predyspozycji genetycznych do występowania ostrych odczynów popromiennych u chorych na nowotwory głowy i szyi poddanych radioterapii jednak tym razem w obszarze zainteresowania znalazły się cytokiny i receptory istotne dla rozwoju stanu zapalnego (badaniom poddano SNPs genów *TNF- $\alpha$*  i *TNFRSF1A*). Cykl kończy praca wiążąca SNP genu *CRBN* z występowaniem toksyczności leczenia przeciwnowotworowego u chorych na szpiczaka plazmocytozy.

W większości przypadków opublikowane przeze mnie prace były pierwszymi na świecie, które łączyły wybrane przeze mnie cele molekularne z omawianymi powikłaniami leczenia onkologicznego.

Podsumowując, powyższe badania mają niebagatelny walor praktyczny ponieważ mogą przyczynić się do indywidualizacji i optymalizacji leczenia chorych na nowotwory złośliwe poprzez wyodrębnienie grupy osób o wysokim ryzyku wystąpienia progresji lub toksyczności leczenia. Zastosowanie odpowiednio zmodyfikowanej terapii może u tych chorych zwiększyć skuteczność leczenia, ograniczyć jego toksyczność a przede wszystkim poprawić jakość i wydłużyć czas ich życia.

**Piśmiennictwo:**

1. Siegel, R.L., Miller, K.D. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians; 2017; 67, 7-30.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa 2019; 25-63.
3. Krzakowski M, Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, Grupa Via Medica, Gdańsk 2013; 1-156.
4. García-Campelo R, Alonso-Curbera G, Antón Aparicio LM, Rosell R. Pharmacogenomics in lung cancer: an analysis of DNA repair gene expression in patients treated with platinum-based chemotherapy. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(12): 2015-2026.
5. Rosell R, Crino L, Danenberg K, Scagliotti G, Bepler G, i wsp. Targeted therapy in combination with gemcitabine in non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 2003; 30(4 Suppl 10): 19-25.
6. Balachandran R, Welsh MJ, Day BW. Altered levels and regulation of stathmin in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells. Oncogene. 2003; 22(55): 8924-8930.
7. Simon GR, Ismail-Khan R, Bepler G. Nuclear excision repair-based personalized therapy for non-small cell lung cancer: from hypothesis to reality. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(7-8): 1318-1328.
8. Aird K.M, Zhang R, Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer, Cancer Lett. 2015; 356 (2 Pt A): 204-210.
9. Kavallaris M, Verrills NM, Hill BT. Anticancer therapy with novel tubulin-interacting drugs. Drug Resist Updat. 2001; 4(6): 392-401.
10. Song X, Wang S, Hong X, Li X, Zhao X i wsp. Single nucleotide polymorphisms of nucleotide excision repair pathway are significantly associated with outcomes of platinum-based chemotherapy in lung cancer. Sci Rep. 2017; 7(1): 11785.
11. Zhang L, Gao G, Li X, Ren S, Li A, i wsp. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and toxicity of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy. PLoS One. 2012; 7(10): e48350.
12. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Molina MÁ, Robles AI, Faus-Dáder MJ, i wsp. Contribution of genetic factors to platinum-based chemotherapy sensitivity and prognosis of non-small cell lung cancer. Mutat Res. 2017; 771: 32-58.
13. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncol. 2009; 45(12): 101520.10.1016.
14. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 1988; 27: 131-146.



15. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, Świerniak A, Suwiński R, i wsp. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 229-236.
16. Herrmann T, Jakubek A, Trott KR. The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 545-549.
17. Robertson AG, Robertson C, Perone C, Clarke K, Dewar J, i wsp. Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: A linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* 1998; 48: 165-173.
18. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, i wsp. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 399-412.
19. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(2): 123-129.
20. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006; 106(2): 329-336.
21. Morais-Faria K, Palmier NR, de Lima Correia J, de Castro Júnior G, Dias RB, i wsp. Young head and neck cancer patients are at increased risk of developing oral mucositis and trismus. *Support Care Cancer.* 2020; 28: 4345-4352.
22. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004; 26(1): 77-84.
23. Vatca M, Lucas JT Jr, Laudadio J, D'Agostino RB, Waltonen JD, i wsp. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral Oncol.* 2014; 50(9): 869-876.
24. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: Risk, biology, and management. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2013; 33: e236.
25. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, i wsp. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004; 100(9 Suppl): 1995-2025.
26. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2004; 5: 3-11.
27. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 277-284.
28. Huang A, Glick SA. Genetic susceptibility to cutaneous radiation injury. *Arch Dermatol Res;* 2017; 309(1): 1-10.
29. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol.* 2017; 7: 89.

30. Sheng Y, Li F, Qin Z. TNF Receptor 2 Makes Tumor Necrosis Factor a Friend of Tumors. *Front Immunol.* 2018; 9: 1170.
31. Basso FG, Soares DG, Pansani TN, Cardoso LM, Scheffel DL, i wsp. Proliferation, migration, and expression of oral-mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser therapy after inflammatory cytokines challenge. *Lasers Surg Med.* 2016; 48(10): 1006-1014.
32. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, El-Sebaie M, Al-Rajhi N. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes. *Radiat Res.* 2010; 173: 505-511.
33. Song YZ, Han FJ, Liu M, Xia CC, Shi WY, i wsp. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC3 and Radiation-Induced Adverse Effects on Normal Tissue: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130388.
34. Kornguth DG, Garden AS, Zheng Y, Dahlstrom KR, Wei Q, i wsp. Gastrostomy in oropharyngeal cancer patients with ERCC4 (XPF) germline variants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 665-671.
35. Yu J, Huang Y, Liu L, Wang J, Yin J, i wsp. Genetic polymorphisms of Wnt/0-catenin pathway genes are associated with the efficacy and toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 19.
36. Kumar, S.K., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Buadi, F.K., i wsp. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia,* 2014; 28: 1122-1128.
37. Sze, D.M.-Y., Brown, R., Yang, S., Ho, P.J., Gibson, J. i wsp. The use of thalidomide in myeloma therapy as an effective anticancer drug. *Current Cancer Drug Targets.* 2006; 6: 325–331.
38. Fuchida, S.-I., Shimazaki, C., Hirai, H., Akamatsu, S., Yamada, N., i wsp. The effects of thalidomide on chemotactic migration of multiple myeloma cell lines. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2008; 30: 220-229.
39. Von Lilienfeld-Toal, M., Hahn-Ast, C., Furkert, K., Hoffmann, F., Naumann, R., Bargou, R., Cook, G. & Glasmacher, A. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *European Journal of Haematology.* 2008; 81: 247-252.
40. Ghobrial, I.M. & Rajkumar, S.V. Management of thalidomide toxicity. *The Journal of Supportive Oncology.* 2003; 1: 194–205.
41. Prince, H.M., Schenkel, B. & Mileschkin, L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukaemia & Lymphoma.* 2007; 48: 46-55.

42. Rajkumar, S.V., Rosinol, L., Hussein, M., Catalano, J., Jedrzejczak, W., Lucy, L., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Knight, R., Zeldis, J.B. & Blade, J. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 2171-2177.
43. Huang, S.-Y., Lin, C.-W., Lin, H.-H., Yao, M., Tang, J.-L., i wsp. Expression of cereblon protein assessed by immunohistochemicalstaining in myeloma cells is associated with superior response of thalidomide- and lenalidomide-based treatment, but not bortezomib-based treatment, in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2014; 93: 1371-1380.
44. Jung, S.-H., Choi, H.-J., Shin, M.-G., Lee, S.-S., Hwang, E.C., Jung, T.-Y., i wsp. Thalidomide-based induction regimens are as effective as bortezomib-based regimens in elderly patients with multiple myeloma with cereblon expression. *Annals of Hematology*. 2016; 95: 1645-1651.
45. Simon GR, Ismail-Khan R, Bepler G. Nuclear excision repair-based personalized therapy for non-small cell lung cancer: from hypothesis to reality. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(7-8): 1318-1328.
46. Principe S, Dikova V, Bagán J. Salivary Cytokines in patients with Head and Neck Cancer (HNC) treated with Radiotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2019; 11(11): e1072-e1077.

#### 4.2. Omówienie prac składających się na cykl publikacji

W **pierwszej pracy** podjąłem się kompleksowej oceny zależności pomiędzy 14 SNPs w 9 genach regulujących naprawę DNA i podział komórek, tj.: *ERCC1*: 19007C > T, *rs11615*; 8092C > A, *rs3212986*; *XPD*: 2251A > C, *rs13181*; 934G > A, *rs1799793*; *XPA*: 4A > G, *rs1800975*; *XPC*: 1385C > T, *rs2228000*; 2704C > A, *rs2228001*; *XRCC1*: 580C > T, *rs1799782*; 1196A > G, *rs25487*; *XPG*: 3310G > C, *rs17655*; *RRM1*: -37C > A, *rs12806698*; -524C > T, *rs11030918*; *BRCA1*: 181T > A/C/G, *rs28897672* oraz *STMN1*: -2166T > C, *rs182455* a toksycznością chemioterapii pierwszej linii u chorych na NDRP. W okresie prowadzonych badań u chorych z zaawansowanym NRDP (stopnie IIIB-IV), bez stwierdzonych mutacji kierujących (np. aktywujące mutacje w genie *EGFR*) w pierwszej linii leczenia stosowano połączenie związku platyny (cisplatyny lub karboplatyny) z lekiem trzeciej generacji (gemcytabiną, winorelbiną, pemetreksedem, docetakselem lub paklitakselem). Powyższe leki cytostatyczne mają różne mechanizmy działania: m.in. przez bezpośrednie lub pośrednie uszkodzenie DNA, zakłócenie replikacji DNA lub uszkodzenie wrzeciona mitotycznego. Ze względu na niszczenie struktury komórkowej i blokowanie cyklu komórkowego, cytostatyki oddziałują zarówno na komórki nowotworowe jak i zdrowe, przez co powodują liczne działania niepożądane (hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, toksyczność hematologiczna). Zdolność do naprawy DNA odgrywa zatem ważną rolę nie tylko w karcynogenezie ale również w odpowiedzi na leczenie i występowaniu toksyczności chemioterapii opartej na cytostatykach. W naprawę DNA zaangażowanych jest szereg różnych mechanizmów, m.in. naprawa poprzez wycinanie nukleotydów (ang. *nucleotide excision repair* – NER; geny, których produkty białkowe biorą udział w tego typu naprawie: *ERCC1*, *XPA*, *XPC*, *XPG*, *XPD*, *MMS18L*), naprawa poprzez wycięcie zasady (ang. *base excision repair* – BER; geny, których produkty białkowe biorą udział w tego typu naprawie: *XRCC1*, *BRCA1*), a także zaangażowane w syntezę nukleotydów (geny, których produkty białkowe biorą udział w tym procesie: *RRM1*, *TS*, *MTHFR*). Toteż obecności określonych SNPs, które potencjalnie wpływać mogą na zmiany ekspresji i funkcjonowanie białek naprawy DNA warunkować może również podatność komórek nowotworowych na chemioterapię oraz występowanie związanej z nią toksyczności. Pomimo iż dla niektórych badanych SNPs były dostępne wyniki innych badaczy to badania te prowadzone były często na odmiennej genetycznie rasie azjatyckiej, a ponadto opublikowane dane były nierzadko niespójne, co dodatkowo uniemożliwiało ich

jednoznaczną ocenę. W związku z powyższym istniała potrzeba ich weryfikacji na odpowiednio dużej, homogennej populacji chorych. Z kolei analizowana w ramach tego samego badania onkoproteina-18 (kodowana przez gen *STMN1*) jest białkiem związanym z dynamiką mikrotubul i regulacją cyklu komórkowego. Największy wpływ na możliwość proliferacji komórek ma ekspresja *STMN1* i obecność różnych izoform białek kanalikowych (np. *TUBB3*). W dostępnym piśmiennictwie brak było jednak danych na temat wpływu polimorfizmów genu *STMN1* (w tym -2166T> C, rs182455) na toksyczność chemioterapii u chorych na raka płuca. Jednak na podstawie wiedzy o korelacji między ekspresją *STMN1* a skutecznością terapii opartych na taksanach (docetaksel, paklitaksel) lub alkaloidach barwinka (winorelbina) można było przypuszczać, że polimorfizmy genu *STMN1* są potencjalnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia toksyczności leczenia w/w cytostatykami u chorych na NDRP. Na podstawie uzyskanych w pracy wyników wykazałem, że ryzyko wczesnej (po 2 cyklu chemioterapii) ciężkiej toksyczności hematologicznej było istotnie niższe u nosicieli allelu G genu *XPD* (934G> A) i genu *XPA* (4A> G) niż u nosicieli allelu A tych genów. Natomiast ryzyko wczesnej, ciężkiej nefrotoksyczności było istotnie niższe u nosicieli allelu C genu *XPD* (2251A>C) niż u pacjentów z allelem A tego genu. Ponadto, ryzyko ciężkiej toksyczności hematologicznej po 4 cyklu chemioterapii było istotnie niższe u nosicieli allelu A genu *XRCC1* (1196A> G). Ryzyko to było jednak istotnie wyższe u nosicieli allelu A genu *XPC* (2704C>A). Z kolei ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności po czwartym cyklu chemioterapii było istotnie niższe u nosicieli allelu C genu *STMN1* (-2166T>C). Natomiast ryzyko ciężkiej nefrotoksyczności na tym etapie leczenia było istotnie niższe u nosicieli allelu C (2251A> C) i allelu A (934G> A) genu *XPD*. Dzięki uzyskanym wynikom wykazałem, że określenie wybranych SNPs genów kodujących enzymy naprawcze DNA i białka związane z regulacją podziału komórek może być użytecznym narzędziem do przewidywania toksyczności związanej z chemioterapią opartą na związkach platyny i winorelbinie stosowaną u pacjentów z zaawansowanym NDRP co z kolei przyczynić się może do indywidualizacji i poprawy skuteczności leczenia onkologicznego w tej grupie chorych.

Celem **drugiej pracy** była ocena związku pomiędzy ekspresją genu *RRM1* mierzoną w wolnym krążącym RNA (ang. *cell-free RNA* - cfRNA) a ryzykiem ostrego odczynu popromiennego, skrócenia przeżycia wolnego od choroby i całkowitego u pacjentów

poddawanych radioterapii z powodu nowotworu regionu głowy i szyi. Radioterapia jest uznaną metodą radykalnego leczenia pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi. Metoda ta stosowana zamiast operacji lub leczenia uzupełniającego pozwala osiągnąć 75–95% wyleczeń przy zachowaniu funkcji narządu, zwłaszcza we wczesnych stadiach rozwoju choroby (stopień I – III). Samodzielna radioterapia ze zmiennym frakcjonowaniem promieniowania i jego połączenie z lekami cytotoksycznymi i / lub molekularnie ukierunkowanymi, przy odpowiednim doborze pacjentów, przyczynia się do znacznego zwiększenia skuteczności tego leczenia. Niestety, zintensyfikowane leczenie wiąże się również z szeregiem działań niepożądanych, w tym z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej występującym na pewnym etapie terapii, z różnym nasileniem, niemal u wszystkich pacjentów. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest opisywane jako stopniowo narastający obrzęk błon śluzowych, któremu towarzyszy rumień jamy ustnej, owrzodzenie, a często także ból i zaburzenia połykania. U prawie 1/3 chorych występuje nasilone zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (3 i 4 stopień wg skali RTOG / EORTC). Nasilone zapalenie błony śluzowej jamy ustnej prowadzi do przerw w radioterapii, konieczności częstych hospitalizacji, a także pogorszenia jakości życia chorych. U 2/3 chorych konieczne jest zmniejszenie dawek cytostatyków, u pozostałych należy rozważyć opóźnienie lub przerwanie leczenia. Jest to związane z gorszą skutecznością leczenia (niższe wskaźniki kontroli miejscowej), wyższym ryzykiem progresji i krótszym przeżyciem całkowitym. Reduktaza rybonukleotydowa (RNR) - enzym biorący udział w syntezie kwasów dezoksyrybonukleinowych. Ułatwia pozyskiwanie *de novo* deoksyrybonukleozydów z rybonukleozydów. Oprócz szlaku, w którym nukleotydy są odzyskiwane poprzez fosforylację nukleozydów jest to jedyny proces pozyskiwania endogennych trifosforanów deoksyrybonukleozydów - niezbędnych do syntezy DNA. Gen kodujący podjednostkę RNR1 enzymu (RRM1) znajduje się na chromosomie 11p15.5. Całkowita delecja genu *RRM1* jest śmiertelna, natomiast częściowa utrata funkcji jest zwykle wystarczająca do zainicjowania procesu nowotworowego. Wartość predykcyjna i prognostyczna ekspresji genu *RRM1* była przedmiotem badań w zaawansowanym NDRP. Zaobserwowano m.in., że odpowiedź na chemioterapię opartą na gemcytabinie jak i czas przeżycia chorych są silnie skorelowane z poziomem ekspresji tego genu. W okresie przygotowywania publikacji brak było jednak doniesień wiążących status tego genu (ekspresję lub SNPs) z odpowiedzią na leczenie, jego toksycznością lub przeżyciem chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych radioterapii. Wydaje się, że wśród wielu

czynników związanych z rozwojem zapalenia błony śluzowej jamy ustnej indukowanym przez promieniowanie jonizujące lub / i chemioterapię, decydującą rolę odgrywają białka biorące udział w naprawie DNA. Uszkodzenia kwasu nukleinowego spowodowane przez radioterapię lub radio-chemioterapię są naprawiane przez systemy naprawy DNA zależne od aktywności RNR. Toteż zakłócenie prawidłowego funkcjonowania białek kluczowych dla syntezy i dostarczania nukleotydów, w tym RNR, może osłabiać skuteczność komórkowych mechanizmów naprawy DNA a przez to sprzyjać rozwojowi toksyczności leczenia. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że pacjenci z wysoką ekspresją genu *RRM1* mieli istotnie większe ryzyko wystąpienia nasilonego (co najmniej 3 stopnia) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej po 5, 6 i 7 cyklu radioterapii. Ponadto, biorąc pod uwagę ekspresję genu *RRM1* przed radioterapią i stopień zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w kolejnych tygodniach leczenia, zastosowałem analizę krzywych ROC w celu ustalenia punktu odcięcia ekspresji, przydatnej w przewidywaniu wystąpienia 3 stopnia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Analiza była najbardziej przydatna w rozpoznaniu 3 stopnia tego powikłania po 5, 6 i 7 tygodniu radioterapii. W 5 tygodniu dokładność diagnostyczna wynosiła: 63,6% czułość i 77,3% swoistość, w 6 tygodniu odpowiednio: 84,6% i 60,5%, a w 7 tygodniu odpowiednio: 72,7% i 63,6%. W związku z powyższym dzięki przeprowadzonym przeze mnie badaniom udało mi się wykazać, że ocena poziomu ekspresji genu *RRM1* w wolnym krążącym RNA pozwala oszacować ryzyko rozwoju nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi leczonych radioterapią. Wykazanie związku pomiędzy występowaniem nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej a poziomem ekspresji genu *RRM1* ma wysoką wartość praktyczną - umożliwia wyodrębnienie grupy chorych obarczonych wysokim ryzykiem tego powikłania. To z kolei pozwala na większą indywidualizację leczenia, ograniczenia częstości występowania, szczególnie nasilonych postaci, tego typu ostrego odczynu popromiennego a przez to również zwiększenia skuteczności leczenia onkologicznego.

Celem kolejnej, **trzeciej pracy** z cyklu była ocena związku między SNP (-1211 T>C, rs1799964) genu kodującego czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. *tumour necrosis factor alpha -TNF- $\alpha$* ) a stężeniem TNF- $\alpha$  w osoczu oraz występowaniem i nasileniem zapalenia błony śluzowej jamy ustnej jak również ryzykiem skrócenia czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi poddanych radioterapii. Wskazany SNP nie

był nigdy wcześniej badany w kontekście jego związku z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych radioterapii. Problem występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej jako powikłania radioterapii został omówiony powyżej. Rozwój tego powikłania spowodowany jest bezpośrednim wpływem promieniowania jonizującego na komórki śluzówki oraz wydzielaniem cytokin prozapalnych, m.in. TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$ , uwalniany głównie przez aktywowane makrofagi, jest plejotropową i prozapalną cytokiną. TNF- $\alpha$  jest cytokiną wydzielaną jako część procesu zapalnego, który towarzyszy radioterapii i samemu rozwojowi raka. Odpowiada za regulację dwóch przeciwstawnych procesów: proliferacji i apoptozy. Szlak apoptozy jest aktywowany przez TNF- $\alpha$  poprzez receptor TNF1 (TNFR1) i prawdopodobnie zaburzenia apoptozy w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej mogą być spowodowane poziomem ligandu dla tego receptora. SNP regionu promotorowego genu *TNF- $\alpha$*  może potencjalnie wpływać na funkcję lub ekspresję tej cytokiny, a tym samym modulować ryzyko rozwoju lub zaostrzenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, jak również może sprzyjać progresji i skróceniu czasu przeżycia całkowitego chorych. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowałem istotnie wyższy poziom TNF- $\alpha$  u pacjentów z 3 stopniem zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w porównaniu z osobami z mniej nasilonymi reakcjami wywołanymi przez radioterapię zarówno po 5 i 7 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Obecność genotypu CC wiązała się z 7-dmno i 23-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej po odpowiednio 5 i 7 tygodniu radioterapii. Z kolei na podstawie analizy krzywych ROC oceniłem przydatność diagnostyczną poziomu TNF- $\alpha$  w przewidywaniu występowania bardziej nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w kolejnych tygodniach radioterapii. W 5 tygodniu: dokładność diagnostyczna tego parametru w wykrywaniu 3 stopnia w/w zapalenia wynosiła: czułość 61,5% i swoistość 81,4%, natomiast dla 7 tygodnia było to odpowiednio: 56,5% i 70,6%. Co ciekawe, wysoki poziom TNF- $\alpha$  był ponadto istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem krótszego przeżycia całkowitego. Dodatkowo, również nosiciele genotypu CC mieli istotnie wyższe ryzyko krótszego przeżycia całkowitego. Potwierdzenie, że zapalenie błony śluzowej jamy ustnej może zależeć od polimorfizmu genu lub poziomu białka TNF- $\alpha$  ma istotną wartość praktyczną - umożliwia wyodrębnienie grupy chorych z wysokim ryzykiem tego powikłania. To z kolei pozwala na większą indywidualizację leczenia, ograniczenia częstości występowania, szczególnie nasilonych postaci, tego typu



ostrego odczynu popromiennego a przez to również zwiększenia skuteczności leczenia onkologicznego.

W **czwartej pracy** cyklu podjąłem się oceny związku między SNP -135 T>C genu *TNFRSF1A* a częstością występowania nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi leczonych za pomocą radioterapii. Wskazany SNP nie był nigdy wcześniej badany w kontekście jego związku z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych radioterapii. Problem występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej jako powikłania radioterapii został omówiony powyżej. Również udział receptora dla TNF-a w rozwoju zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych poddanych radioterapii z powodu nowotworów regionu głowy i szyi został omówiony powyżej. Na podstawie uzyskanych wyników wykazałem, że genotyp CC był związany z 4,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia 2 stopnia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej po drugim tygodniu radioterapii. Podobnie, nosiciele tego genotypu mieli istotnie większe ryzyko nasilonego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (3 stopnia) po czwartym (6-krotnie) i piątym (7,5-krotnie) tygodniu radioterapii. Ponadto, genotyp CC genu *TNFRSF1A* był istotnie związany z wyższym ryzykiem krótszego przeżycia całkowitego badanych chorych. Dzięki uzyskanym wynikom sformułowałem wnioski, że ocena SNP -135 T> C) genu *TNFRSF1A* może być predyktorem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi leczonych za pomocą radioterapii. Ponadto odkryłem, że badany SNP może w tej grupie chorych służyć również jako czynnik prognostyczny. Podobnie jak w przypadku badań nad statusem genu oraz cytokiny TNF-a potwierdziłem, że zapalenie błony śluzowej jamy ustnej może zależeć od polimorfizmu w obrębie genu dla *TNFRSF1A* ma znaczącą wartość praktyczną - umożliwia wyodrębnienie grupy chorych z wysokim ryzykiem tego powikłania. To z kolei pozwala na większą indywidualizację leczenia, ograniczenia częstości występowania, szczególnie nasilonych postaci, tego typu ostrego odczynu popromiennego a przez to również zwiększenia skuteczności leczenia onkologicznego.

**Piąta praca** cyklu podejmowała tematykę związku pomiędzy SNPs (rs6768972 i rs1672753) genu *CRBN* a występowaniem działań niepożądanych chemioterapii opartej na talidomidzie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym). Szpiczak mnogi jest złośliwą chorobą hematologiczną wywodzącą się z klonalnych, nietypowych komórek

plazmatycznych w szpiku kostnym. Stanowi około 0,8% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Talidomid był pierwszym lekiem immunomodulującym wprowadzonym do leczenia szpiczaka mnogiego. Jest to związek organiczny złożony z reszt ftalimidu i glutarimidu. Talidomid działa wielokierunkowo zarówno na komórki szpiczaka, jak i mikrośrodowisko szpiku kostnego. Oddziałuje bezpośrednio na plazmocyty nowotworowe, zatrzymując komórki w fazie G1, indukując apoptozę oraz hamując złożone procesy neowaskularyzacji i adhezji komórek szpiczaka do zrębu szpiku kostnego. Hamuje rozwój i migrację plazmocytów poprzez aktywność immunomodulacyjną, blokowanie produkcji i uwalniania cytokin i czynników wzrostu. Niestety talidomid wywołuje wiele negatywnych skutków, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Najczęstsze i uporczywe to zaparcia, senność i polineuropatia obwodowa. Lek może również powodować mielosupresję (zwykle łagodną neutropenię, trombocytopenię, anemię), infekcje, różne zmiany skórne od pokrzywki do zespołu Stevensa-Johnsona, arytmie, bradykardię zatokową i zaburzenia endokrynologiczne (głównie niedoczynność tarczycy). Najczęstszymi przyczynami zmniejszenia dawki i przerwania leczenia są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i neuropatia obwodowa. Gen *CRBN* koduje cereblon - białko, które jest wspólnym celem molekularnym talidomidu i jego analogów. W warunkach *in vitro* oraz u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego wykazano, że wysoka ekspresja białka wiąże się z lepszą odpowiedzią kliniczną na talidomid i jego analogi. W okresie przygotowywania publikacji do druku w dostępnej literaturze nie występowały prace oceniające związek między ekspresją lub SNPs genu *CRBN* a ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z talidomidem i jego analogami. Dzięki przeprowadzonym przeze mnie badaniom odkryłem, że chorzy z genotypem CC genu *CRBN* (rs1672753) wykazywali ok 14-krotnie wyższe ryzyko polineuropatii obwodowej. Nosiciele tego genotypu byli również obciążeni istotnie (ok 16-krotnie) wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki podczas leczenia. Z kolei obecność genotypów AA (rs6768972) lub TT (rs1672753) tego genu wiązała się z niższym ryzykiem (odpowiednio ok 333-krotnie i 250-krotnie) zaparc w trakcie terapii. Natomiast genotyp CC (rs6768972) wykazywał tendencję do istotnie wyższego (ok 5-krotnie) ryzyka polineuropatii. Na podstawie uzyskanych wyników wykazałem, że wystąpienie neuropatii polekowej może mieć podłoże genetyczne, a wybrane SNPs genu *CRBN* (rs6768972 i rs1672753) mogą służyć jako markery molekularne w ocenie ryzyka działań niepożądanych, takich jak polineuropatia obwodowa i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

Określenie genetycznych predyspozycji do występowania działań niepożądanych terapii opartej na lekach immunomodulujących może być kolejnym krokiem w rozwoju spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej w szpiczaku mnogim.

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

Badania do przedstawionych poniżej publikacji poza Katedrą i Zakładem Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przynajmniej częściowo realizowane były w:

1. **Katedrze i Klinice Hematologii na Uniwersytecie w Galway (Irlandia) (*Haematology Department National University of Ireland Galway*):**
  - a. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. Aneta Szudy-Szczyrek, **Radosław Mlak**, Magdalena Bury-Kamińska, Michał Mielnik, Martyna Podgajna, Kinga Kuśmierczuk, Marcin Mazurek, Iwona Homa-Mlak, Michał Szczyrek, Janusz Krawczyk, Teresa Małecka-Massalska, Marek Hus. *Br. J. Haematol.* [online] 2020 s. 1-13. DOI: 10.1111/bjh. 16862. (Praca oryginalna) (*IF=5,518; 140 pkt. MNiSW*).
2. **Centrum Innowacji i Start-upów w Dziedzinie Biotechnologii (IZB) w Monachium (Niemcy) oraz Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie:**
  - a. Effect of exopolysaccharide from *Ganoderma applanatum* on the electrical properties of mouse fibroblast cells line L929 culture using an electric cell-substrate impedance sensing (ECIS) - preliminary study. Monika Predecka, **Radosław Mlak**, Magdalena Jaszek, Monika Osińska-Jaroszuk, Monika Jakubiak-Hulicz, Christian Leibold, Armin Bieser, Waldemar Wójcik, Teresa Małecka-Massalska. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016 s. 280-284. DOI: 10.5604/12321966.1203891. (Praca oryginalna) (*IF=0,829; 20 pkt. MNiSW\**).
3. **Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej - Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie oraz Katedrze i Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu:**
  - a. Diagnostic value of plasma expression of microRNAs complementary to Drosha and Dicer in lung cancer patients. Michał Szczyrek, B. Kuźnar-Kamińska, Anna

Grenda, Paweł Krawczyk, Marek Sawicki, M. Głogowski, Grażyna Balicka, Anna Rolska-Kopińska, Marcin Nicoś, Monika Jakimiec, H. Batura-Gabryel, Dariusz. M. Kowalski, **Radosław Mlak**, Maciej Krzakowski, Janusz Milanowski. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019 vol. 23 nr 9 s. 3857-3866. DOI: 10.26355/eurrev 201905 17813. (Praca oryginalna) (IF=3,024; 70 pkt. MNiSW).

4. **Katedrze i Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu:**

a. The diagnostic role of plasma circulating precursors of miRNA-944 and miRNA-3662 for non-small cell lung cancer detection. Tomasz Powróżek, Barbara Kuźnar-Kamińska, Marcin Dziedzic, **Radosław Mlak**, Halina Batura-Gabryel, Dariusz Sagan, Paweł Krawczyk, Janusz Milanowski, Teresa Małecka-Massalska. *Pathol. Res. Pract.* 2017 vol. 213 nr 11 s. 1384-1387. DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.011. (Praca oryginalna) (IF=1,466; 20 pkt. MNiSW\*).

5. **II Oddziale Radioterapii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej** (w którym prowadzona jest działalność naukowo – badawcza, badania kliniczne oraz działalność edukacyjna i szkoleniowa):

a. *RRM1* gene expression evaluated in the liquid biopsy (blood cfRNA) as a non-invasive, predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis and potential prognostic biomarker in head and neck cancer patients. **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, Marcin Mazurek, Teresa Małecka-Massalska. *Cancer Biomark.* 2018 vol. 22 nr 4 s. 657-667. (IF=2.859; MNiSW=70 pkt; praca oryginalna).

b. The relationship between *TNF- $\alpha$*  gene promoter polymorphism(-1211 T > C), the plasma concentration of TNF- $\alpha$ , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck cancer. **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Grzegorz Sobieszek, Teresa Małecka-Massalska. *Support. Care Cancer* 2020 vol. 28 nr 2 s. 531-540. (IF=2,635; MNiSW=100 pkt; praca oryginalna)

c. Polymorphism of *TNFRSF1A* gene may act as predictor of severe radiation-induced oral mucositis and prognosis factor in head and neck cancer patients. [AUT.] **Radosław Mlak**, Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak,

- Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Dorota Korzeb, Mansur Rahnema-Hezavah, Teresa Małecka-Massalska. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* [online] 2020 s. 1-34. (IF=1,601; MNiSW=70 pkt; praca oryginalna)
- d. AA genotype of *PLIN1* 13041A>G as an unfavourable predictive factor of malnutrition associated with fat mass loss in locally advanced head and neck cancer male patients treated with radiotherapy. Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, Monika Prendecka, Iwona Homa-Mlak, **Radosław Mlak**, Teresa Małecka-Massalska. *Support. Care Cancer* [online] 2020 s. 1-10. DOI: 10.1007/s00520-020-05675-8. (IF=2,635; 100 pkt. MNiSW; Praca oryginalna).
- e. Combined analysis of miRNA-181a with phase angle derived from bioelectrical impedance predicts radiotherapy-induced changes in body composition and survival of male patients with head and neck cancer. Tomasz Powróżek, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, **Radosław Mlak**, Grzegorz Sobieszek, Teresa Małecka-Massalska. *Head Neck* 2019 vol. 41 nr 9 s. 3247-3257. DOI: 10.1002/hed.25830. (Praca oryginalna) (IF=2,538; 100 pkt. MNiSW).
- f. Phase angle as an objective and predictive factor of radiotherapy-induced changes in body composition of male patients with head and neck cancer. Teresa Małecka-Massalska, Tomasz Powróżek, Monika Prendecka, **Radosław Mlak**, Grzegorz Sobieszek, Wojciech Brzozowski, Anna Brzozowska. *In Vivo* 2019 vol. 33 nr 5 s. 1645-1651. DOI: 10.21873/invivo.11650. (Praca oryginalna) (IF=1,541; 40 pkt. MNiSW).
- g. Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: a valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Anna Brzozowska, **Radosław Mlak**, Paweł Gołębiowski, Teresa Małecka-Massalska. *Clin. Transl. Oncol.* 2019 vol. 21 nr 5 s. 615-620, DOI: 10.1007/s12094-018-1963-8. (Praca oryginalna) (IF=2,737; 70 pkt. MNiSW).
- h. Relationship between -2028 C/T *SELP* gene polymorphism, concentration of plasma P-selectin and risk of malnutrition in head and neck cancer patients. Tomasz Powróżek, **Radosław Mlak**, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Teresa Małecka-Massalska. *Pathol. Oncol. Res.* [online] 2019 vol. 25 nr 2 s. 741-749. DOI: 10.1007/s12253-018-00578-w. (Praca oryginalna) (IF=2,826; 70 pkt. MNiSW).

- i. Polymorphism of promoter region of *TNFRSF1A* Gene (-610 T>G) as a novel predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis in HNC patients. Anna Brzozowska, Tomasz Powróżek, Iwona Homa-Mlak, **Radosław Mlak**, Marzanna Ciesielka, Paweł Gołębiowski, Teresa Małecka-Massalska. *Pathol. Oncol. Res.* 2018 vol. 24 nr 1 s. 135-143. DOI: 10.1007/s12253-017-0227-1. (Praca oryginalna) (IF=2,433; 45 pkt. MNiSW\*).
  - j. Polymorphism of regulatory region of *GHRL* gene (-2531C>T) as a promising predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head neck cancer. Anna Brzozowska, Iwona Homa-Mlak, **Radosław Mlak**, Paweł Gołębiowski, Marcin Mazurek, Marzanna Ciesielka, Teresa Małecka-Massalska. *Head Neck* 2018 vol. 40 nr 8 s. 1799-1811. DOI: 10.1002/hed.25154. (Praca oryginalna) (IF=2,442; 45 pkt. MNiSW\*).
  - k. Relationship between TNF- $\alpha$  -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- $\alpha$ , and risk of cachexia in head and neck cancer patients. Tomasz Powróżek, **Radosław Mlak**, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Teresa Małecka-Massalska. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2018 vol. 144 nr 8 s. 1423-1434. DOI: 10.1007/s00432-018-2679-4. (Praca oryginalna) (IF=3,332; 25 pkt. MNiSW\*).
  - l. miRNA-130a significantly improves accuracy of SGA nutritional assessment tool in prediction of malnutrition and cachexia in radiotherapy-treated head and neck cancer patients. Tomasz Powróżek, **Radosław Mlak**, Anna Brzozowska, Marcin Mazurek, Paweł Gołębiowski, Teresa Małecka-Massalska. *Cancers* [online] 2018 vol. 10 nr 9 [art. nr] 294, s. 1-15. DOI: 10.3390/cancers10090294. (Praca oryginalna) (IF=6,162; 15 pkt. MNiSW\*).
  - m. The analysis of the Z 200/5, a bioelectrical impedance parameter, in patients with head and neck cancers and in healthy individuals.(Ocena wskaźnika impedancji Z 200/5 u chorych na złośliwe nowotwory głowy i szyi i u osób zdrowych.). Krzysztof Chara, Kamal Morshed, Agata Smoleń, **Radosław Mlak**, Paweł Gołębiowski, Maria Mazurkiewicz, Teresa Małecka-Massalska. *Onkol. Radioter.* 2015 R. 9 nr 4 s. 25-28. (Praca oryginalna) (8 pkt. MNiSW\*).
6. **Katedrze Elektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Lubelskiej:**
- a. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. Magdalena S. Władysiuk, **Radosław Mlak**, Kamal Morshed,

Wojciech Surtel, Anna Brzozowska, Teresa Małecka-Massalska. *Curr. Oncol.* 2016 vol. 23 nr 5 s. e481-e487. DOI: 10.3747/co.23.3181. (Praca oryginalna) (*IF=2,048; 20 pkt. MNiSW\**).

- b. Capacitance of membrane as a prognostic indicator of survival in head and neck cancer. Teresa Małecka-Massalska, **Radosław Mlak**, Agata Smoleń, Anna Brzozowska, Wojciech Surtel, Kamal Morshed. *PLoS One* [online] 2016 vol. 11 nr 11 [art. nr] e0165809, s. 1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0165809. (Praca oryginalna) (*IF=2,806; 35 pkt. MNiSW\**).
- c. Tissue electrical properties measured by bioelectrical impedance analysis among healthy and sportsmen population. [AUT.] Dominik Kapica, Joanna Warchulińska, Monika Jakubiak, Mariusz Teter, **Radosław Mlak**, Magdalena Hałabiś, Waldemar Wójcik, Teresa Małecka-Massalska. W: *Photonics applications in astronomy, communications, industry, and high-energy physics experiments 2015*. Ed. Ryszard S. Romaniuk. Proceedings of SPIE vol. 9662. Wilga, May 25-31, 2015. Bellingham, Washington 2015, SPIE, 9781628418804. DOI: 10.1117/12.2205299 (Praca oryginalna) (*15 pkt. MNiSW\**).

**7. Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:**

- a. Impact of I/D polymorphism of *ACE* gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease. **Radosław Mlak**, Iwona Homa-Mlak, Tomasz Powróżek, Barbara Mackiewicz, Marek Michnar, Paweł Krawczyk, Marcin Dziejcz, Renata Rubinsztajn, Ryszarda Chazan, Janusz Milanowski, Teresa Małecka-Massalska. *Arch. Med. Sci.* 2016 vol. 12 nr 2 s. 279-287. DOI: 10.5114/aoms.2015.50757. (Praca oryginalna) (*IF=1,969; 30 pkt. MNiSW\**).

**8. Oddziały Kardiologii z Pracownią Hemodynamiki 1 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Lublinie:**

- a. Electrical changes in Polish patients with chronic heart failure: preliminary observations. Grzegorz Sobieszek, **Radosław Mlak**, Aneta Skwarek-Dziewanowska, Aneta Jurzak-Myśliwy, Iwona Homa-Mlak, Teresa Małecka-Massalska. *Med. Lith.* [online] 2019 vol. 55 nr 8 [art. nr] 484, s. 1-12. DOI: 10.3390/medicina55080484. (Praca oryginalna) (*IF=1,205; 40 pkt. MNiSW*).

9. Potential bioelectrical impedance analysis (BIA) parameters in prediction muscle strength in women with anorexia nervosa. Joanna Popiołek-Kalisz, Mariusz Teter, Gustaw Kozak, Tomasz Powrózek, **Radosław Mlak**, Grzegorz Sobieszek, Hanna Karakuła-Juchnowicz, Teresa Małecka-Massalska. *World J. Biol. Psychiatry* [online] 2020 s. 1-33. DOI: 10.1080/15622975.2020.1774652. (Praca oryginalna) (IF=4,164; 100 pkt. MNiSW).

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

### Osiągnięcia dydaktyczne:

1. Moja działalność dydaktyczna związana jest z kształceniem **studentów wszystkich kierunków** (jeden wyjątek stanowi kierunek Zdrowie Publiczne) z **poszczególnych wydziałów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie** (Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Wydziału Farmaceutycznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu). W zakresie przedmiotu **Fizjologii Człowieka** są to kierunki: lekarski, stomatologia, higiena stomatologiczna, analityka medyczna, farmacja, kosmetologia, położnictwo, pielęgniarstwo, ratownictwo medyczne, fizjoterapia. W zakresie przedmiotu **Metodologia Badań Naukowych i Ochrona Własności Intelktualnej** jest to kierunek: Higiena Stomatologiczna. Prowadziłem również **zajęcia fakultatywne** dla kierunku lekarskiego z Wybranych Aspektów Fizjologii W Ujęciu Praktycznym, Fizjologii Wysiłku Fizycznego oraz Wybranych Zagadnień Dotyczących Transplantologii i Transfuzjologii. Ponadto prowadzę zajęcia z Fizjologii Człowieka dla kierunku lekarskiego anglojęzycznego (Program Amerykański, Program Tajwański, Program Międzynarodowy). (2014-2020). W latach 2009-2013 prowadziłem w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii zajęcia z **Propedeutyki Onkologii** dla kierunku Analityka Medyczna oraz z **pulmonologii i ftyzjatrii** (aspekty badań laboratoryjnych i molekularnych w chorobach płuc) dla kierunku Lekarskiego (zarówno polsko jak i anglojęzycznego). (2009-2013).
2. **Autorstwo podręczników akademickich, monografii naukowych:**
  - a. Autorstwo rozdziału „Prosarkopeniczny wpływ leków” w książce Niewydolność serca: od sarkopenii do kacheksji. [Red.] Grzegorz Sobieszek, Teresa Małecka-Massalska. Opublikowanej przez wydawnictwo Czelej. (2019)



- b. Współautorstwo rozdziału “Bioelectrical impedance analysis and malnutrition in cancer”. w książce Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Opublikowanej przez wydawnictwo Springer. (2017).
3. **Opieka nad studentami zagranicznymi kierunku lekarskiego** odbywającymi praktyki wakacyjne w ramach programu IMFSA (lipiec 2018; lipiec 2019 r.). (2018-2019)
4. **Opieka merytoryczna i naukowa nad prezentacjami ustnymi i artykułami naukowymi doktorantów i pracowników** Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka – Joanna Popiołek-Kalisz, Paweł Gołębiowski, Aleksandra Majdan, Weronika Kasprzycka, Marcin Mazurek. (2018-2020).
5. Członkostwo w **Radzie Dydaktycznej III edycja Konkursu Wiedzy Fizjologicznej „Wielka Synapsa”** (Lublin, 18 czerwca 2019 r).
6. **Promotorstwo prac doktorskich:**
  - a. Aleksandra Majdan - lekarz medycyny, doktorantka Katedry i Zakładu Fizjologii Człowieka, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Praca pt.: „*Wartość prognostyczna i predykcyjna ekspresji i polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów kluczowych w usuwaniu kompleksów immunologicznych w toczeniu rumieniowatym układowym.*” - przewod doktorski zakończony (**Promotor pomocniczy**) (obroniona, 2020)
  - b. Aneta Szudy-Szczyrek - lekarz medycyny, asystent Katedry i Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Lekarsko-Dentystyczny Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Praca pt.: „*Analiza wartości predykcyjnej i prognostycznej wybranych czynników klinicznych oraz molekularnych u chorych na szpiczaka plazmocytowego.*” - przewod doktorski zakończony (**Promotor pomocniczy**) (obroniona, 2017)
7. **Promotorstwo prac magisterskich:**
  - a. Paulina Bochniarz – praca doświadczalna pt. „*Ocena statusu genu XRCC1 u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi.*” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Promotor) (obroniona, 2020)
  - b. Katarzyna Skwarlińska – praca doświadczalna pt. „*Ocena poziomu ekspresji genu RRM1 w nowotworach głowy i szyi.*” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Farmacja, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Promotor) (obroniona, 2017)
8. **Promotorstwo prac licencjackich:**

- a. Paulina Monastyrka – Praca teoretyczna pt. „Związek zakażeń wirusowych z rozwojem i przebiegiem nowotworów regionu głowy i szyi.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Kosmetologia, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Promotor) (obroniona, 2020)

**9. Recenzje prac magisterskich:**

- a. Marta Bejnarowicz – praca doświadczalna pt. „Omentyna a lipidy u pacjentów kardiologicznych”. Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2020)
- b. Karolina Kusy – praca doświadczalna pt. „Apolipoproteina AI i AII u pacjentów kardiologicznych”. Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2020)
- c. Karolina Kisiel – praca doświadczalna pt. „Apolipoproteina apoAII u pacjentów z problemami kardiologicznymi.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2019)
- d. Aleksandra Gefert – praca doświadczalna pt. „CETP a wybrane parametry biochemiczne u osób zdrowych.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2018)
- e. Aleksandra Kotowicz – praca doświadczalna pt. „Rola krążących mikroRNA: miRNA-29 w regulacji aktywności enzymatycznej renalazy u pacjentów hemodializowanych.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Farmacja, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2017)
- f. Aneta Mikoś – praca doświadczalna pt. „Ocena stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 u chorych przewlekle hemodializowanych.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2017)
- g. Barbara Libuda – praca doświadczalna pt. „Ocena Funkcji Wydalniczej Nerki Na Podstawie EGFR U Chorych Na Cukrzycę.” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Farmacja, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2016)

- h. Maria Jasiocha – praca doświadczalna pt. „*Stężenie peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) i wybrane parametry biochemiczne krwi u chorych leczonych nerkozastępczo.*”. Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2015)
- i. Karolina Chojnacka praca doświadczalna pt. „*Ocena stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 u chorych leczonych nerkozastępczo i po przeszczepie nerki.*”. Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Analityka Medyczna, Uniwersytet Medyczny w Lublinie. (Recenzent) (2015)

### Osiągnięcia organizacyjne:

1. Jestem **koordynatorem zajęć** prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka dla 3 kierunków: Analityka Medyczna (przedmiot: Fizjologia), Kosmetologia (przedmiot: Fizjologia z Elementami Patofizjologii) oraz Higiena Stomatologiczna (przedmiot: Metodologia Badań Naukowych i Ochrona Własności Intelektualnej).
2. **Organizacja konferencji naukowych i naukowo-szkoleniowych:**
  - a. Organizacja III edycji Konkursu i Konferencji „Wielka Synapsa” (Lublin, 18-19 czerwca 2019 r.). (**Przewodniczący komitetów organizacyjnych obu wydarzeń**).
  - b. III edycja Konferencji „Wielka Synapsa” (Lublin, 19 czerwca 2019 r.). (**Prowadzenie sesji plenarnej I**).
  - c. Organizacja jubileuszowej „X Konferencji Adeptów Fizjologii” (Lublin, 13-14 września 2018 r.). (**Przewodniczący komitetu organizacyjnego**).
  - d. „X Konferencja Adeptów Fizjologii” (Lublin, 13-14 września 2018 r.). (**Prowadzenie sesji naukowej** „Genetyczne i epigenetyczne czynniki kształtujące układowe funkcjonowanie ustroju” oraz **prowadzenie sesji plakatowej**).
  - e. X Konferencja Adeptów Fizjologii” (Lublin, 13-14 września 2018 r.). (**Prowadzenie konkursu na najlepszą pracę w sesji plakatowej**).
  - f. Organizacja konferencji naukowo-szkoleniowej „Kacheksja a powikłania leczenia onkologicznego” (Lublin, 1 marca 2017 r.). (**Członek komitetu organizacyjnego**).
  - g. Konferencja naukowo-szkoleniowa „Kacheksja a powikłania leczenia onkologicznego” (Lublin, 1 marca 2017 r.). (**Członek komitetu naukowego**).

- h. Współorganizacja „III Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Medycyna Personalizowana“ Genom-Człowiek-Świat-Zagrożenia”. (Lublin, 23-25 listopada 2016 r.). **(Członek komitetu organizacyjnego)**.
  - i. Współorganizacja „II Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Medycyna personalizowana Genom-człowiek-świat-zagrożenia”. (Lublin, 11-13 grudnia 2014 r.). **(Członek komitetu organizacyjnego)**.
  - j. Organizacja konferencji naukowo-szkoleniowej „Rola Klinicysty, patomorfologa i genetyka w planowaniu terapii raka płuca”. (Lublin, 18 listopada 2011 r.) **(Wice-przewodniczący komitetu organizacyjnego)**.
  - k. Organizacja konferencji „Kreatywny Wschód – doktoranci dla nauki”. (Lublin, 20-22 maja 2011 r.). **(Sekretarz komitetu organizacyjnego)**.
  - l. Organizacja konferencji naukowo-szkoleniowej „Skuteczna terapia raka płuca wyzwaniem XXI wieku”. (Lublin, 21 stycznia 2011 r.). **(Członek komitetu organizacyjnego)**.
3. Jako członek Uczelnianego Zespołu PKA współtworzyłem bardzo wysoko oceniony raport dla Kierunku Lekarskiego (2019) **(Członek Uczelnianego Zespołu PKA)**.
  4. Uczestnictwo w pracach Senatu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (lata 2011-2013) **(członek Senatu UML)**
  5. Uczestnictwo w pracach Rady II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (lata 2010-2013) **(członek Rady Wydziału UML)**
  6. 6-krotnie **współorganizacja** i nieodpłatna praca w **laboratorium analitycznym w ramach obozów społeczno-naukowych** organizowanych przez Uniwersytet Medyczny w Lublinie (Wola Uhruska[2008, 2011], Zwierzyniec[2009, 2010], Cisna[2012, 2013]).

#### **Osiągnięcia związane z popularyzacją nauki:**

##### **1. Wykłady na zaproszenie:**

- a. **Cykliczne wykłady** „Rola stresu w percepcji bólu przewlekłego u kobiet” w ramach projektu „Żyj bez stresu, żyj bez bólu - **Uniwersytecki Program Edukacyjny**” w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, Oś Priorytetowa III Szkolnictwo wyższe dla gospodarki i rozwoju, Działanie 3.1. Kompetencje w szkolnictwie wyższym, na podstawie umowy POWR.03.01.00-00-T229/18 zawartej z Narodowym Centrum Badań i Rozwoju. (wykłady odbywają się co kwartał w latach 2019-2021)

- b. „Predyspozycje genetyczne w sporcie.” **Wykład otwierający sesję** naukową „Genetyczne i epigenetyczne czynniki kształtujące układowe funkcjonowanie ustroju” X Konferencja Adeptów Fizjologii : Homeostaza - mikrobiom - ksenobiotyki. Lublin. (13-14 września 2018 r.).
  - c. „Nowe opcje terapeutyczne w leczeniu kacheksji i sarkopenii.” Konferencja Naukowo-Szkoleniowa: Kacheksja a powikłania leczenia onkologicznego. Lublin. (01 marca 2017 r.).
  - d. „Podłoże genetyczne kacheksji nowotworowej.” III Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Medycyna Personalizowana: Genom-Człowiek-Świat-Zagrożenia. Lublin. (23-25 listopada 2016 r.).
  - e. „Poziom ekspresji  $\beta$ III-tubuliny u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – implikacje kliniczne.” Konferencja Kreatywny Wschód – Doktoranci Dla Nauki – Lublin. (20-22 maja 2011 r.).
  - f. „Palenie tytoniu i największy „morderca” wśród nowotworów.” Cykl wykładów dla uczniów szkół z terenu miasta Lublin na temat raka płuca oraz jego związku z paleniem tytoniu w ramach ogólnopolskiej akcji *Mam Haka na Raka*. Lublin. (24 luty 2011 r.).
  - g. „Podpis genetyczny w kwalifikacji do terapii cisplatyną, gemcytabiną, winorelbina i docetakselem – doświadczenia własne.” Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Skuteczna Terapia Raka Płuca Wyzwaniem XXI Wieku. Lublin. (21 stycznia 2011 r.).
2. Nawiązanie i kontynuacja współpracy z najlepszymi liceami oraz organizacja zajęć dla dzieci w różnym wieku - zajęcia i warsztaty dla licealistów, uczniów szkół podstawowych i przedszkolaków. (2016-2020)
  3. Udział w „Dniu Otwartym” UM (10 kwietnia 2019 r.), organizacja wielu warsztatów prowadzonych na Katedrze oraz warsztatu podczas głównych uroczystości odbywających się w Collegium Anatomicum. (2019)
  4. Aktywne uczestnictwo w XVI Lubelskim Festiwalu Nauki (14-20 września 2019 r.): Prezentacja projektu podczas pikniku oraz przygotowanie wielu warsztatów i wykładów. (2019)
  5. Organizacja stoiska promującego Katedrę i Zakład Fizjologii Człowieka w trakcie Dni Otwartych UM w Lublinie (12 kwietnia 2018 r.). (2018)
  6. Aktywne uczestnictwo w XV Lubelskim Festiwalu Nauki (15-21 września 2018 r.): Prezentacja projektu podczas pikniku oraz przygotowanie wielu warsztatów i wykładów. (2018)

7. Organizacja pikniku pt.: „widzę, słyszę, czuję – przetestuj swoje zmysły”, licznych warsztatów oraz prelekcji w ramach XIII Lubelskiego Festiwalu Nauki (17-23 września 2016 r.). (2016)
8. Organizacja stoiska promującego Katedrę i Zakład Fizjologii Człowieka w trakcie Dni Otwartych UM w Lublinie (12 kwietnia 2016 r.). (2016)
9. Wykłady dla uczniów szkół z terenu miasta Lublin na temat raka płuca oraz jego związku z paleniem tytoniu w ramach ogólnopolskiej akcji Mam Haka na Raka. (2011)

**7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych poza głównym obszarem zainteresowań tj.

**1. Poszukiwaniem genetycznych czynników prognostycznych oraz predykcyjnych toksyczności leczenia onkologicznego w wybranych nowotworach złośliwych:**

- a. badania molekularne: **A1, A2, A17, A20, A21, A22, A33, A38**
- b. badania wykorzystujące analizę czynników klinicznych: **A13**

prowadzę badania również w zakresie:

**2. Poszukiwania markerów użytecznych w diagnostyce wybranych nowotworów złośliwych:**

- a. badania molekularne: **A6, A16, A19, A25, A27**

**3. Poszukiwania czynników predykcyjnych skuteczności leczenia onkologicznego w wybranych nowotworach złośliwych.**

- a. badania molekularne: **A7, A15, A26, A32, A34, A36, A37**
- b. badania wykorzystujące analizę czynników klinicznych: **A4, A8, A18**

**4. Poszukiwania czynników predykcyjnych występowania zaburzeń stanu odżywienia i składu ciała w wybranych nowotworach złośliwych.**

- a. badania molekularne: **A3, A12, A14, A23, A24**
- b. badania wykorzystujące analizę impedancji bioelektrycznej: **RM1, A11, A12, A28, A31, A35, A39**

**5. Poszukiwania czynników predykcyjnych występowania zaburzeń stanu odżywienia i składu ciała w wybranych chorobach nienowotworowych oraz u osób zdrowych.**

- a. badania wykorzystujące analizę impedancji bioelektrycznej: **RM2, A5, A9, A10, A44**

6. Pozostałe publikacje, do których badania prowadzone były w innych nie ujętych powyżej obszarach: **A28, A30, A40, A41, A42, A43.**

Powyższe oznaczenia publikacji odnoszą się do spisu prac naukowych umieszczonego w *wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny.*

**Stypendia naukowe:**

- a. **Stypendium Naukowe dla Wybitnych Młodych Naukowców** 2019/2020 z Własnego Funduszu na Stypendia Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. (2019-2020)
- b. **Stypendium dla Młodych Naukowców Rozpoczynających lub Realizujących Projekt Naukowo-Badawczy** na rok akademicki 2018/2019 z Własnego Funduszu na Stypendia Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. (2018-2019)
- c. **Stypendium dla Młodych Naukowców Posiadających Wybitne Osiągnięcia Naukowe** na rok akademicki 2013/2014 z Własnego Funduszu na Stypendia Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. (2013-2014)
- d. **Stypendium dla najlepszych doktorantów** z Funduszu Pomocy Materialnej dla studentów i Doktorantów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. (2012-2013)
- e. **Stypendium dla najlepszych doktorantów** z Funduszu Pomocy Materialnej dla studentów i Doktorantów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. (2011-2012)
- f. **Stypendium Naukowe dla Doktorantów II** - w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007-2013, Priorytet VIII Regionalne kadry gospodarki, Działanie 8.2 Transfer wiedzy, Poddziałanie 8.2.2 Regionalne Strategie Innowacji, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, budżetu państwa i budżetu województwa - przyznawane przez Urząd Marszałkowski w Lublinie. (2011-2012)

**Nagrody dydaktyczne:**

- a. Nagroda dydaktyczna Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie za wkład i zaangażowanie w prowadzenie zajęć ze studentami anglojęzycznymi. (2018)

**Nagrody naukowe:**

**Rokoczne nagrody naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (I-III stopnia).**

- a. Nagroda naukowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2020)
- b. Nagroda naukowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2019)

- c. Nagroda naukowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2018)
- d. Nagroda naukowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2017)
- e. Nagroda naukowa III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2016)
- f. Nagroda naukowa III stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2015)
- g. Nagroda naukowa I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (2014)
- h. Nagroda naukowa za najlepszą pracę plakatową na VIII Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca (2014)
- i. Nagroda naukowa za najlepszą pracę plakatową na V Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca (2011)

*Radosław Mlak*

.....  
(podpis wnioskodawcy)