

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku



AUTOREFERAT

dr n. med. Eryk Latoch

**Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Maryna Krawczuk-Rybak

Białystok 2023

I. Imię i nazwisko.

Eryk Jacek Latoch

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

17.06.2011 – dyplom lekarza

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

16.12.2016 – dyplom doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem)

Temat pracy doktorskiej: „Wybrane następstwa endokrynologiczne u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym”

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Muszyńska-Roslan

22.03.2018 – dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Opiekun specjalizacji: lek. Marcin Płonowski

12.04.2021 – dyplom specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Opiekun specjalizacji: prof. dr hab. Katarzyna Muszyńska-Roslan

01.12.2021 – obecnie – w trakcie specjalizacji z medycyny paliatywnej

Zakład Opieki Zdrowotnej Hospicjum Domowe w Białymstoku

Opiekun specjalizacji: dr n. med. Aneta Domalewska

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

01.10.2011 – 31.10.2012 - lekarz stażysta

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

01.01.2013 – 30.04.2018 – lekarz/młodszy asystent

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital
Kliniczny w Białymstoku

01.05.2018 – obecnie - lekarz specjalista

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital
Kliniczny w Białymstoku

01.02.2018 – 30.10.2022 – asystent/pracownik naukowo-dydaktyczny

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

01.01.2021 – obecnie – zastępca dyrektora ds. klinicznych

Ośrodek Wsparcia Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

01.11.2022 – obecnie – adiunkt/pracownik naukowo-dydaktyczny

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

„Kliniczne i patofizjologiczne aspekty odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych”.

b) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

1. **Latoch Eryk**, Zubowska Małgorzata, Młynarski Wojciech, Stachowicz-Stencel Teresa, Stefanowicz Joanna, Sławińska Dorota, Kowalczyk Jerzy, Skalska-Sadowska Jolanta, Wachowiak Jacek, Badowska Wanda, Czajńska-Deptuła Aneta, Dembowska-Bagińska Bożenna, Garus Katarzyna, Skoczeń Szymon, Pobudejska-Pieniążek Aneta, Szczepański Tomasz, Machnik Katarzyna, Panasiuk Anna, Sęga-Pondel Dorota,

Malesza Iwona, Raciborska Anna, Zielezińska Karolina, Urański Tomasz, Mizia-Malarz Agnieszka, Wawrzeńczyk Anna, Karolczyk Grażyna, Kołtan Andrzej, Wysocki Mariusz, Wołowicz Magdalena, Matysiak Michał, Krawczuk-Rybak Maryna. Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years - a multicenter, nationwide study. *Cancer Epidemiol.* 2022, 80:102209.

Impact Factor ISI: 2.890; MEiN: 100 punktów

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, wpisywanie danych pacjentów do bazy, udział w wykonaniu części klinicznej i laboratoryjnej, analiza statystyczna, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu. Udział procentowy: 60%

2. **Latoch Eryk**, Konończuk Katarzyna, Konstantynowicz-Nowicka Karolina, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Sztolsztener Klaudia, Chabowski Adrian, Krawczuk-Rybak Maryna. Asymptomatic survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia demonstrate a biological profile of inflamm-aging early in life. *Cancers* 2022 20;14(10):2522.

Impact Factor ISI: 6.575; MEiN: 140 punktów

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, tworzenie bazy danych, udział w wykonaniu części klinicznej i laboratoryjnej, analiza statystyczna, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu. Udział procentowy: 80%

3. **Latoch Eryk**, Konończuk Katarzyna, Taranta-Janusz Katarzyna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Sawicka Magdalena, Wasilewska Anna, Krawczuk-Rybak Maryna. Urinary Beta-2-Microglobulin and late nephrotoxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Med.* 2021, 13;10(22):5279.

Impact Factor ISI: 4.964; MEiN: 140 punktów

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, tworzenie bazy danych pacjentów, udział w wykonaniu części klinicznej i laboratoryjnej, analiza statystyczna, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu. Udział procentowy: 90%

4. **Latoch Eryk**, Konończuk Katarzyna, Taranta-Janusz Katarzyna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Szymczak Edyta, Wasilewska Anna, Krawczuk-Rybak Maryna. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020, 86(6):741-749.

Impact Factor ISI: 3.333; MEiN: 100 punktów

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, tworzenie bazy danych pacjentów, udział w wykonaniu części klinicznej i laboratoryjnej, analiza statystyczna, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu. Udział procentowy: 70%

5. **Latoch Eryk**, Konończuk Katarzyna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Taranta-Janusz Katarzyna, Wasilewska Anna, Szymczak Edyta, Trochim Justyna, Krawczuk-Rybak Maryna. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury biomarkers in long term survivors of childhood solid tumors: a cross-sectional study. *J Clin Med.* 2021, 10, 399.

Impact Factor ISI: 4.964; MEiN: 140 punktów

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie przebiegu, udział w wykonaniu części klinicznej i laboratoryjnej, tworzenie bazy danych pacjentów, analiza statystyczna, opracowanie wyników, dyskusja nad wynikami i opracowanie wniosków, przygotowanie manuskryptu. Udział procentowy: 80%

Całkowity Impact Factor powyższych prac: 22.726

Całkowita punktacja MEiN powyższych prac: 620

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

W ostatnich latach znaczny postęp w dziedzinie medycyny spowodował znaczący wzrost liczby dzieci i młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej. Obecnie tzw. 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (event-free survival rate) dla wszystkich rodzajów nowotworów w populacji pediatrycznej jest kilkakrotnie wyższy niż dla osób dorosłych i wynosi około 80%, a wśród pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki

limfoblastycznej (ALL) grupy standardowego ryzyka przekracza nawet 90%. Przeprowadzone dotychczas liczne badania populacyjne na dużych kohortach pacjentów wykazały, że jedna na 640 osób w przedziale wiekowym 20-39 lat była leczona w dzieciństwie z powodu nowotworu. Wykazano również, że aż 60% procent byłych pacjentów oddziałów onkologii dziecięcej cierpi na co najmniej jedno przewlekłe schorzenie związane ze stosowanym w przeszłości leczeniem, podczas gdy prawie 30% ozdowieńców zmaga się z ciężką lub zagrażającą życiu chorobą. Aktualnie standaryzowany współczynnik śmiertelności 30 lat po zakończonym w dzieciństwie leczeniu wynosi 18% i związany jest ze znacznym wzrostem zachorowalności już w młodym wieku na m.in. choroby cywilizacyjne, w tym choroby układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, układu kostnego, cukrzycę, otyłość, zespół metaboliczny, zaburzenia endokrynologiczne, choroby nerek oraz coraz częściej wtórne nowotwory. W związku z powyższym, aktualnie poza osiągnięciem jak najwyższego odsetka wyleczeń w onkologii dziecięcej coraz większą uwagę zwraca się na monitorowanie stanu zdrowia ozdowieńców w celu zapewnienia im jak najwyższej jakości życia – zarówno przez ograniczenie działań niepożądanych stosowanej terapii, jak również wczesne wykrycie odległych następstw leczenia prowadzących do przedwczesnej śmierci. Obecnie na całym świecie coraz częściej zwraca się również uwagę na aspekt ekonomiczny występowania odległych następstw oraz rosnące koszty leczenia ciężkich powikłań wśród coraz liczniejszej populacji pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu choroby nowotworowej. Obserwowane powikłania, jak również wtórne nowotwory, występują znacznie wcześniej i częściej niż w populacji ogólnej pacjentów bez historii leczenia onkologicznego. Dotychczas nie ustalono jednak etiopatogenezy występowania wielu odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego. W ostatnich latach przybywa dowodów naukowych z zakresu nauk podstawowych potwierdzających wpływ m.in. chemio- i radioterapii na uszkodzenie prawidłowych komórek, indukcję przewlekłego procesu zapalnego i mechanizmów przedwczesnego starzenia się komórek, co w konsekwencji po wielu latach najprawdopodobniej prowadzi do rozwoju wielu powikłań już w młodym wieku.

W związku ze zmieniającymi się co kilka lat protokołami terapeutycznymi leczenia wielu nowotworów oraz uwzględnianiu w schematach leczenia nowoczesnych terapii (nowych cytostatyków, immunoterapii, terapii genowej) istnieje ciągła potrzeba aktualizacji danych epidemiologicznych występowania odległych następstw leczenia oraz ich analiza w kontekście stosowanego w przeszłości leczenia. Z drugiej strony, w świetle ograniczonych danych nt. patomechanizmów przedwczesnego starzenia się komórek istotne jest prowadzenie badań podstawowych w powiązaniu z oceną kliniczną pacjentów wiele lat po zaprzestaniu terapii przeciwnowotworowej. Przedwczesne występowanie licznych chorób wśród ozdowieńców

wyduje się być konsekwencją zaburzeń procesów fizjologicznych już na poziomie komórkowym wywołanych wcześniejszym leczeniem. Okres pomiędzy uszkodzeniem komórek, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby może trwać wiele lat co dodatkowo utrudnia monitorowanie tej grupy pacjentów. Ponadto, manifestacja kliniczna późnych powikłań może być bardzo zróżnicowana i dotyczyć praktycznie każdego narządu i układu, co dodatkowo utrudnia prowadzenie szczegółowych badań w tym obszarze.

Celem pierwszej pracy (*Latoch i wsp. Cancer Epidemiol. 2022, 80:102209*) była ocena częstości występowania odległych następstw leczenia u dzieci i młodych dorosłych w Polsce, u których diagnozę postawiono w ciągu pierwszych trzech lat życia. Wpływ wieku terapii przeciwnowotworowej stosowanej we wczesnym dzieciństwie, przy niedostatecznej dojrzałości narządów, na rodzaj i częstość występowania odległych następstw leczenia wiele lat po jego zakończeniu nadal pozostaje niewyjaśniony. Ponadto, większość dostępnych na świecie dużych badań epidemiologicznych dotyczy obserwacji pacjentów leczonych przed kilkoma dekadami, kiedy stosowano protokoły terapeutyczne o często odmiennej niż obecnie intensywności leczenia. W związku z powyższym przeprowadziliśmy ogólnopolskie, wielośrodkowe badanie (16 ośrodków) obejmujące 561 ozdowieńców, u których czas obserwacji wynosił co najmniej 5 lat, a diagnozę ustalono przed ukończeniem 3 roku życia, w tym u 125 dzieci poniżej 1 roku życia. Źródłem danych był ogólnopolski rejestr odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego, w którym do dnia rozpoczęcia badania zarejestrowano 2244 pacjentów. Pacjenci włączeni do badania zostali zdiagnozowani w latach 1991-2016. Spośród wszystkich przebadanych uczestników tylko 94 (16.7%) miało prawidłową funkcję wszystkich narządów, natomiast 389 (39.2%) miało co najmniej cztery lub więcej dysfunkcji narządów lub układów. Najczęstsze zaburzenia narządowe dotyczyły układów: krążenia (21.8%), moczowego (30.8%), trawiennego (20.8%), nerwowego (17.8%), odpornościowego (23.5%) i mięśniowo- szkieletowego (19.2%). Zaburzoną czynność tarczycy stwierdzono u 14.9%, gonad – u 17.2% chłopców i 21.6% dziewcząt, zaburzenia widzenia – u 20.7%, a słuchu - u 21.8%. Częstość występowania dysfunkcji narządów była podobna u pacjentów zdiagnozowanych poniżej i powyżej 1 roku życia. Wśród ozdowieńców o dłuższym okresie obserwacji po leczeniu (w porównaniu do grupy z krótszym okresem tzw. follow-up) wykazano częstsze występowanie dysfunkcji tarczycy, gonad i narządu ruchu. Ozdowieńcy, u których stosowano radioterapię w pierwszym roku życia demonstrowali większe ryzyko występowania niskiego wzrostu, otyłości, układu nerwowego, układu odpornościowego, zaburzeń w obrębie jamy ustnej, niedosłuchu oraz chorób skóry. Istotne znaczenie miało również zastosowanie radioterapii oraz cytostatyków wybiórczo uszkadzających narządy.

Wyniki tej pracy dowodzą, że częstość występowania odległych następstw leczenia u ozdowieńców leczonych w pierwszych trzech latach życia jest wysoka, natomiast wiek leczenia poniżej 1 roku życia, poza częściej występującą dysfunkcją wątroby u niemowląt, nie wpływa niekorzystnie na częstość występowania późnych powikłań. Należy podkreślić, że populacja ta wymaga systematycznego, szczegółowego monitorowania stanu zdrowia wiele lat po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego.

Kolejna praca wchodząca w skład głównego osiągnięcia dotyczy zaburzeń patofizjologicznych w grupie ozdowieńców. W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej dowodów naukowych potwierdzających hipotezę przedwczesnego starzenia się dzieci i młodych dorosłych po przebytych w dzieciństwie leczeniu z powodu nowotworów złośliwych. Dotychczas przeprowadzone pojedyncze badania z tego zakresu ograniczone były głównie do wybranych procesów immunologicznych, skracania telomerów czy oceny stresu oksydacyjnego. Zgromadzona wiedza w tym obszarze jest jednak fragmentaryczna i wymaga zbadania wielu dodatkowych zagadnień. Jedną z teorii zakłada, że przewlekły stan zapalny prowadzi do przedwczesnego starzenia się komórek u osób, które były leczone w dzieciństwie z powodu nowotworów, jednakże dostępne dane są bardzo ograniczone i dotyczą w większości oceny stężeń pojedynczych cytokin. W związku z powyższym w kolejnej pracy (*Latoch E. i wsp. Cancers 2022, 20;14:2522*) po raz pierwszy przeprowadzono jednoczasową analizę stężenia szerokiego panelu 51 cytokin wśród ozdowieńców po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), którzy w chwili badania nie prezentowali żadnych klinicznych objawów chorobowych. Do pilotowego badania włączono 56 osób w średnim wieku 16.11 (SD 3.98) lat. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych rówieśników. Do oznaczenia 48 cytokin i 3 izoform TGF- β użyto testu Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening 48-Plex Panel Assay oraz Bio-Plex TGF- β Assay. Spośród 51 badanych cytokin, stężenie 33 było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.05$). W grupie ozdowieńców stwierdzono również wyższe stężenia wszystkich cytokin prozapalnych, w tym IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF alfa i MCP-1. U pacjentów leczonych zgodnie z protokołem dla grupy wysokiego ryzyka obserwowano natomiast wyższe stężenie IL-18 w porównaniu z pacjentami niskiego i pośredniego ryzyka ($p < 0.05$). Zwiększone stężenie IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, LIF, M-CSF, CSF i VEGF obserwowano u młodszych pacjentów w chwili diagnozy (poniżej 5 lat) w porównaniu z dziećmi leczonymi powyżej 5 roku życia ($p < 0.05$). Nie stwierdzono istotnego wpływu cytostatyków na stężenia badanych związków. Podsumowując, u dzieci i młodych dorosłych, leczonych w dzieciństwie z powodu ALL, pomimo niestwierdzenia jakichkolwiek chorób współistniejących w chwili badania, obserwowano utrzymywanie się przewlekłego

stanu zapalnego, a jego nasilenie korelowało dodatnio ze stosowanymi w przeszłości schematami leczenia dla grup wysokiego ryzyka.

Kolejne trzy prace dotyczą szczegółowej oceny występowania zaburzeń filtracji kłębuszkowej oraz nowych markerów uszkodzenia nerek w grupie dzieci i młodych dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej. Nefrotoksyczności jest jednym z najczęstszych odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego, a przewlekła choroba nerek pojawia się wcześniej niż w ogólnej populacji i może prowadzić do niewydolności nerek już w młodym wieku, a w niektórych przypadkach nawet do przedwczesnej śmierci. Do czynników ryzyka uszkodzenia nerek związanych z terapią onkologiczną należą m.in. chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, leczenie operacyjne, ale również leczenie wspomagające takie jak stosowanie aminoglikozydów, diuretyków pętlowych czy leków przeciwgrzybiczych. Do cytostatyków o największym potencjale nefrotoksycznym należą pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), związki alkilujące (ifosfamid, cyklofosfamid) oraz antymetabolity (metrotreksat). Dostępne badania naukowe wskazują na ponad 9-krotnie większe ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby nerek u pacjentów wiele lat po zakończonym w dzieciństwie leczeniu choroby nowotworowej w porównaniu z rodzeństwem. Powszechnie stosowane w rutynowej praktyce markery uszkodzenia nerek takie jak klirens endogennej kreatyniny i stężenie kreatyniny mają jednak wiele ograniczeń i nie pozwalają na właściwą identyfikację pacjentów z subklinicznym uszkodzeniem nerek. W związku z powyższym poszukuje się nowych, najlepiej nieinwazyjnych markerów, o wysokiej czułości i swoistości do oceny wczesnej dysfunkcji nerek, szczególnie w grupie pacjentów z grup ryzyka, w tym m.in. po leczeniu choroby nowotworowej. Celem kolejnej pracy (*Latoch i wsp. J Clin Med. 2021,13:5279*) była ocena stężenia beta-2-mikrogobuliny ($\beta 2M$) w moczu u pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej oraz ustalenie jej przydatności w wykrywaniu nefrotoksyczności związanej ze stosowanym w przeszłości leczeniem. Grupę badaną stanowiło 165 ozdowieńców z różnymi rozpoznaniem, u których oceniono funkcję nerek oraz potencjalne czynniki ryzyka. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że pacjenci wiele lat po zakończeniu leczenia wykazywali istotnie wyższe stężenie $\beta 2M$ w moczu ($p < 0.001$) oraz istotnie wyższe wartości wskaźnika $\beta 2M$ /kreatyniny ($p < 0.05$) w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Spośród wszystkich pacjentów 24 (14.5%) miało obniżony szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej ($eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). Wykazano dodatnią korelację między współczynnikiem $\beta 2M/Cr$ a BMI (coef. 14.48, $p = 0.046$). Ponadto obserwowano wyższe stężenie $\beta 2M$ u dzieci z dłuższym okresem obserwacji po leczeniu (powyżej 5 lat). Osoby z obniżonym $eGFR$ wykazywały również wyższe stężenie $\beta 2M$ w

moczu (20.06 ± 21.56 ng/mL vs. 8.55 ± 3.65 ng/mL, $p=0.007$) w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. U 12 (7.2%) pacjentów stwierdzono hiperfiltrację z towarzyszącym wysokim stężeniem $\beta 2M$ w moczu w porównaniu z grupą kontrolną (46.33 ± 93.11 vs. 8.55 ± 3.65 ng/mL, $p=0.029$). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu $\beta 2M$ w moczu w zależności od postawionego rozpoznania. Przeprowadzona analiza nie wykazała również związku pomiędzy potencjalnymi czynnikami ryzyka związanymi z leczeniem, takimi jak chemioterapia, chirurgia, radioterapia, a stężeniem $\beta 2M$. Potwierdzono natomiast istotny związek pomiędzy stosowaniem radioterapii na obszary podprzeponowe a zmniejszeniem eGFR ($p<0.05$). Przeprowadzone badanie wskazuje, że beta-2-mikroglobulina może odgrywać istotną rolę w subklinicznym uszkodzeniu nerek u pacjentów, którzy przeszli w dzieciństwie leczenie przeciwnowotworowe. Konieczne jednak są dalsze badania prospektywne potwierdzające jej przydatność jako nieinwazyjnego biomarkera nefrotoksyczności u ozdrowieńców.

W kolejnych dwóch pracach oceniano stężenie cząsteczki-1 uszkodzenia nerek (kidney injury molecule-1, KIM-1) oraz lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) w moczu wśród pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz guzów litych. Rola tych białek jako wskaźników uszkodzenia cewek nerkowych w wyniku m.in. działania toksyn została potwierdzona we wcześniejszych badaniach z zakresu nefrologii dziecięcej, szczególnie w ostrym uszkodzeniu nerek. Dotychczas nie wyjaśniono jednak roli i przydatności KIM-1 i NGAL w długofalowej ocenie powikłań nerkowych i ich związku z wczesnym, subklinicznym uszkodzeniem nerek. W grupie pacjentów z rozpoznaniem ALL (*Latoch i wsp. Cancer Chemother Pharmacol. 2020,86:741-749*) do badania zakwalifikowano 86 ozdrowieńców. Przeprowadzona analiza wykazała obniżony eGFR u 13% badanych. Ponadto obserwowano istotnie wyższe stężenia NGAL ($p<0.05$), NGAL/kreatyniny ($p<0.0001$) i KIM-1/kreatyniny ($p<0.0001$) wśród pacjentów po leczeniu ALL w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie NGAL i NGAL/kreatyniny były istotnie wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami (NGAL: 8.42 ± 7.1 vs. 4.59 ± 4.51 ; NGAL/kreatynina: 86.57 ± 77 vs. 37.7 ± 37 ; $p<0.01$). Spośród wszystkich badanych wskaźników wskaźnik NGAL/kreatyniny wykazywał dobry profil diagnostyczny obniżonej filtracji kłębuszkowej (AUC=0.65). Kumulacyjne dawki metotreksatu i cyklofosfamid nie miały wpływu na stężenie badanych białek w moczu u dzieci po przebytej ALL. Wśród pacjentów z dłuższym czasem obserwacji po zakończonym leczeniu (powyżej 5 lat) obserwowano istotnie wyższe stężenie KIM-1 (1.02 ± 0.8 vs. 0.62 ± 0.6 ng/ml, $p<0.01$), NGAL (7.9 ± 6.7 vs. 4.6 ± 5 , $p<0.01$) i niższą wartość szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (114 ± 29 vs. 134 ± 35 ml/min/1.73m², $p<0.01$) w porównaniu z

pacjentami poniżej 5 lat od końca terapii ALL. Podsumowując przeprowadzone badanie wykazało wyższe stężenia NGAL oraz wskaźników NGAL/kreatyniny i KIM-1/kreatyniny wśród pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej co może świadczyć o wczesnym uszkodzeniu nerek. Do kolejnego badania przeprowadzonego wśród pacjentów z rozpoznaniem guzów litych (*Latoch i wsp. J Clin Med. 2021, 10, 399*) zakwalifikowano 60 ozdrowieńców, a średni czas od zakończenia leczenia wynosił 8.35 lat. Spośród wszystkich dzieci z guzami litymi u 23% stwierdzono obniżoną wartość eGFR. W grupie badanych dzieci stwierdzono istotnie wyższe stężenia NGAL w moczu oraz wskaźników NGAL/kreatyniny i KIM-1/kreatyniny ($p < 0.0001$). Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem KIM-1/kreatyniny i kumulacyjną dawką ifosfamid (r=0.86, $p < 0.05$) oraz wskaźnikiem NGAL/kreatyniny i kumulacyjną dawką cisplatyny (r=0.53, $p < 0.05$). Ocena przydatności wskaźników KIM-1/kreatyniny i NGAL/kreatyniny jako biomarkerów uszkodzenia nerek (eGFR < 90 mL/min/1.73m²) wykazała, iż AUC dla stężenia KIM-1/kreatyniny wynosiło 0.52, a AUC dla wskaźnika NGAL/kreatyniny 0.67. W analizie jednoczynnikowej oceniającej wpływ czynników ryzyka na wartość wskaźnika NGAL/kreatyniny wykazano istotny wpływ jednostronnej nefrektomii (coeff 63.8, $p = 0.007$), kumulacyjnej dawki cisplatyny (coeff. 0.111, $p = 0.033$) oraz wieku dziecka w momencie diagnozy (coeff. 3.75, $p = 0.023$). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci po leczeniu w dzieciństwie z powodu złośliwych guzów litych mają wyższe stężenia NGAL w moczu oraz wskaźników NGAL/kreatyniny i KIM-1/kreatyniny co może wskazywać na subkliniczne uszkodzenie nerek w tej grupie ozdrowieńców.

Wnioski:

1. Dzieci leczone z powodu choroby nowotworowej przed ukończeniem 3 roku życia są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia odległych następstw leczenia – 83.3% dzieci rozwija co najmniej jedną dysfunkcję narządu lub układu.
2. Leczenie onkologiczne stosowane poniżej 1 roku życia, poza częściej występującymi zaburzeniami funkcji wątroby u niemowląt, nie wpływa niekorzystnie na częstość występowania odległych następstw leczenia w porównaniu z dziećmi rozpoznanymi między 2 i 3 rokiem życia.
3. Dzieci i młodzi dorośli po przebytych w dzieciństwie leczeniu z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej wykazują immunologiczne cechy przewlekłego stanu zapalnego pomimo braku chorób współistniejących, a jego nasilenie koreluje dodatnio ze stosowaniem protokołów terapeutycznych dla grup wysokiego ryzyka.

4. Wyższe stężenie beta-2-mikroglobuliny w moczu u pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu różnych nowotworów może wskazywać na subkliniczne uszkodzenie nerek w tej grupie pacjentów.
5. Stężenia NGAL i KIM-1 w moczu oraz wskaźników NGAL/kreatyniny oraz KIM-1/kreatyniny mogą wskazywać na wczesne uszkodzenie funkcji nerek w grupie pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz guzów litych.

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

A. **Dane bibliograficzne**

Jestem autorem/współautorem 22 publikacji naukowych (w tym 2 prac poglądowych), oraz 43 komunikatów zjazdowych prezentowanych na polskich i zagranicznych zjazdach, konferencjach i sympozjach naukowych.

Łączny dorobek naukowy wynosi:

Impact Factor ISI – 64.648

Punktacja MNiSW/MEiN – 1576

Indeks Hirscha (wg Web of Science): 5

Liczba cytowań (wg Web of Science):

- Core Collection – 52
- All Database – 60

Jestem pierwszym (IF 39.079), drugim (IF 6.069) lub ostatnim autorem korespondencyjnym (IF 12.416) w 16 pracach (73%).

Łączny dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia dr n. med.:

Impact Factor ISI – 6.843

Punktacja MNiSW/MEiN – 96

Łączny dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia dr n. med.:

Impact Factor ISI – 57.805

Punktacja MNiSW/MEiN – 1480

B. Tematyka prac badawczych (niewchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego).

1. Zaburzenia mineralizacji kości u dzieci po leczeniu choroby nowotworowej.
2. Zaburzenia przemiany węglowodanów i lipidów u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym.
3. Wpływ intensywności leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej na funkcję gonad.
4. Wczesne markery uszkodzenia nerek u dzieci z wrodzonymi chorobami układu moczowego.
5. Badania nad analitycznym wykorzystaniem biosensorów.
6. Zastosowanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka gruczołu krokowego.

Ad.1. Zaburzenia mineralizacji kości u dzieci po leczeniu choroby nowotworowej.

Zaburzeniami układu kostnego u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym zajmuję się od początku pracy zawodowej w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB. Liczni autorzy wskazują, że leczenie onkologiczne wpływa niekorzystnie na mineralizację kośćca – zarówno w czasie leczenia jak i wiele lat po jego zakończeniu. Dostępne badania w tym obszarze są jednak niespójne. Temat mojej pracy doktorskiej składającej się z cyklu prac nt. wybranych następstw endokrynologicznych u ozdowieńców m.in. dotyczył zaburzeń mineralizacji kości u dzieci i młodych dorosłych leczonych w przeszłości z powodu różnych nowotworów. Moje pierwsze badania z tego obszaru (*Pol Merkur Lekarski. 2010;28(167):362-5*) dotyczyły częstości występowania polimorfizmów genowych dla receptora witaminy D w grupie dzieci z rozpoznanymi chorobami nowotworowymi z regionu północno-wschodniej Polski. Do badania zakwalifikowano 247 ozdowieńców oraz 125 zdrowych dzieci. Analizę laboratoryjną identyfikacji badanych polimorfizmów metodą PCR-RFLP przeprowadzałem samodzielnie w ramach współpracy z Zakładem Chemii UMB. W toku prowadzonych badań w grupie dzieci po leczeniu ostrej białaczki stwierdzono występowanie dwóch alleli odpowiedzialnych za zaburzenia mineralizacji. W kolejnej pracy dotyczącej polimorfizmów genowych, której byłem współautorem, badano polimorfizm receptora leptyny (*Int J Endocrinol. 2013;05312*). Wyniki tej pracy nie potwierdziły jednak związku genotypu Q223R receptora leptyny z parametrami antropometrycznymi oraz gęstością mineralną kości. W kolejnej pracy (*J Clin Densitom. 2012, 15:108-15*) ocenialiśmy masę kostną wśród 69 ozdowieńców leczonych w przeszłości z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Badania te nie potwierdziły częstszego

występowania zaburzeń mineralizacji kośćca w tej grupie pacjentów. Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała natomiast niekorzystny wpływ na masę kostną stosowania radioterapii ośrodkowego układu nerwowego oraz protokołów leczniczych o większej intensywności leczenia. Podobnie, wyniki badań nad grupą 43 pacjentów po leczeniu chłoniaków nieziarniczych i chłoniaka Hodgkina (*Adv Med Sci. 2014;59(2):200-5*) nie potwierdziły zaburzeń mineralizacji kości w tej grupie pacjentów. Dalsze badania w tym obszarze nt. gęstości mineralnej kości, zaburzeń funkcji gonad i tarczycy (*Contemp Oncol. 2015; 19:142-7*) wykazały istotnie częstsze występowanie zaburzeń endokrynologicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Wpływ stosowanego w dzieciństwie leczenia przeciwnowotworowego na metabolizm kostny oraz stan układu endokrynologicznego opisałem wraz z współautorami w pracy poglądowej opublikowanej w 2016 roku (*Przegląd Pediatryczny 2016; 45, 2, 26-33*).

Poza niską masą kostną dużym problemem klinicznym w onkologii dziecięcej jest martwica jałowa kości, w przebiegu której dochodzi do obumierania tkanki kostnej oraz chrzęstnej. Choroba nowotworowa oraz jej leczenie należą do czynników ryzyka rozwoju martwicy, która utrudnia leczenie choroby zasadniczej oraz może znacznie pogarszać jakość życia nawet wiele lat po jego zakończeniu. W wyniku współpracy międzyośrodkowej w ramach Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek, Chłoniaków i Guzów Litych powstała praca oceniająca polskie doświadczenia leczenia martwicy jałowej kości, której byłem współautorem (*Onkologia Polska, 2013, 16, 17–22*).

Moje zainteresowania badawcze dotyczące układu kostnego kontynuowałem również w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wyniki ostatniej pracy z tego zakresu, przeprowadzonej na reprezentatywnej kohorcie 326 pacjentów opublikowane zostały w 2021 roku (*Arch Osteoporos. 2021, 26;16(1):45*), w której przeprowadziliśmy szczegółową analizę retrospektywną badań densytometrycznych pacjentów leczonych w latach 1987-2015. Głównym celem tego badania była ocena częstości występowania niskiej gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD) wśród dzieci i młodych dorosłych leczonych w przeszłości z powodu choroby nowotworowej oraz analiza czynników wpływających na stan kośćca u dzieci. Oceniano retrospektywnie gęstość mineralną kości u 326 ozdrowieńców oraz przeanalizowano czynniki ryzyka związane ze stosowaną w dzieciństwie terapią przeciwnowotworową. W badanej grupie pacjentów niską masę kostną (*Z-score* <-1) stwierdzono u 24% ozdrowieńców, podczas gdy bardzo niska masa kostna (*Z-score* <-2) występowała u zaledwie 8% badanych. Analiza wielowariantowa wykazała, że na wartość niskiej masy kostnej istotny wpływ miały następujące czynniki związane z leczeniem:

przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (OR 3.13, 95%CI 1.02 – 9.63), stosowanie w przeszłości radioterapii na obszar głowy i szyi (OR 2.54, 95%CI 1.32 – 4.9) oraz niedowaga (OR 3.57, 95%CI 1.24 – 10.23). Ponadto analiza seryjnych pomiarów densytometrycznych u tych samych pacjentów wykazała, że z czasem może dochodzić do stabilizacji lub zwiększenia masy kostnej – co może sugerować, że dzieci i młodzi dorośli nie są w grupie ryzyka spadku BMD z wiekiem.

Piśmiennictwo:

- **Latoch Eryk**, Panasiuk Anna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Krawczuk-Rybak Maryna, Galicka Anna. Częstość występowania polimorfizmu *Fok1* i *Bsm1* genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznaną chorobą nowotworową z regionu północno-wschodniej Polski. *Fok1* and *Bsm1* gene polymorphisms of vitamin D receptor in children and young adults with neoplastic disease from north-eastern region of Poland. *Pol Merkur Lekarski*. 2010;28(167):362-5.

MNiSW: 6 punktów

- Muszyńska-Roslan Katarzyna, Panasiuk Anna, **Latoch Eryk**, Krawczuk-Rybak Maryna, Konstantynowicz Jerzy. Little evidence of low bone mass in acute lymphoblastic leukemia survivors. *J Clin Densitom*. 2012 Jan-Mar;15(1):108-15.

Impact Factor ISI: 1.713; MNiSW: 15 punktów

- Muszyńska-Roslan Katarzyna, Panasiuk Anna, **Latoch Eryk**, Obitko-Płudowska Agnieszka, Kajdas Lidia, Stachowicz-Stencel Teresa, Karpińska-Derda Irena, Charubczyk Anna, Sobol Grażyna. Martwica jałowa kości u dzieci i młodzieży leczonych z powodu choroby nowotworowej. Doniesienie wstępne Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek, Chłoniaków, Guzów Litych. *Onkologia Polska*, 2013, 16, 17–22.

MNiSW: 6 punktów

- Sawicka-Żukowska Małgorzata, Krawczuk-Rybak Maryna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Panasiuk Anna, **Latoch Eryk**, Konstantynowicz Jerzy. Does Q223R polymorphism of leptin receptor influence on anthropometric parameters and bone density in childhood cancer survivors? *Int J Endocrinol*. 2013;05312.

Impact Factor ISI: 1.515; MNiSW: 20 punktów

- Muszyńska-Roslan Katarzyna, **Latoch Eryk**, Konstantynowicz Jerzy, Panasiuk Anna, Stewart Agnieszka, Krawczuk-Rybak Maryna. Bone mineral density in pediatric survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Adv Med Sci.* 2014;59(2):200-5.

Impact Factor ISI: 1.105; MNiSW: 15 punktów

- **Latoch Eryk**, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Panas Agata, Panasiuk Anna, Rutkowska-Żelazowska Beata, Konstantynowicz Jerzy, Krawczuk-Rybak Maryna. Bone mineral density, thyroid function, and gonadal status in young adult survivors of childhood cancer. *Contemp Oncol.* 2015;19(2):142-7.

MNiSW: 14 punktów

- **Latoch Eryk**, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Krawczuk-Rybak Maryna. Wpływ stosowanego w dzieciństwie leczenia przeciwnowotworowego na metabolizm kostny oraz stan układu endokrynologicznego. The impact of treatment of childhood cancer on hormonal status and bone metabolism. *Przeгляд Pedyatryczny* 2016; 45, 2, 26-33.

MNiSW: 6 punktów

- **Latoch Eryk**, Konstantynowicz Jerzy, Krawczuk-Rybak Maryna, Panasiuk Anna, Muszyńska-Roslan Katarzyna. A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2021, 26;16(1):45.

Impact Factor ISI: 3.333; MNiSW: 70 punktów

Ad.2. Zaburzenia przemiany glukozy i lipidów u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym.

Temat zaburzeń metabolicznych występujących u dzieci i młodych dorosłych leczonych z powodu nowotworu w dzieciństwie jest jednym z moich głównych zainteresowań naukowych. Zaburzenia endokrynologiczne, w tym zespół metaboliczny, są jednymi z najczęściej występujących problemów zdrowotnych u ozdowieńców wiele lat po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Ryzyko rozwoju różnych endokrynopatii zależy od rodzaju

użytych cytostatyków oraz stosowania radioterapii ośrodkowego układu nerwowego (w szczególności w rejonie osi podwzgórzowo-przysadkowej) oraz na obszary gruczołów wydzielania wewnętrznego. Badania prowadzone w ostatnich latach dowodzą, że populacja ozdowieńców jest szczególnie narażona na częstsze występowanie chorób cywilizacyjnych, co może prowadzić do przedwczesnej śmierci, a do najbardziej narażonych należą pacjenci po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz guzów ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczas nie ustalono jednak czy stosowane leczenie przeciwnowotworowe wpływa na przemiany metaboliczne węglowodanów i lipidów sprzyjając rozwojowi otyłości i jej następstwom. Moja pierwsza praca z tego zakresu (*Int J Endocrinol. 2016:6349134*) opublikowana przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych dotyczyła występowania insulinooporności oraz zaburzeń wydzielania hormonów przez tkankę tłuszczową (leptyny, adiponektyny i leptyny). W przeprowadzonych badaniach stwierdziliśmy istotnie statystycznie wyższą wartość wskaźnika HOMA-IR wśród ozdowieńców oraz obniżony stosunek adiponektyny do masy tłuszczowej. Natomiast, w analizie wielowariantowej czynnikiem istotnie wpływającym na insulinooporność u kobiet był wskaźnik leptyna/adiponektyna (L/A) (wzrost wsk. HOMA-IR o 0.024 na każdą jednostkę wzrostu wskaźnika L/A). Ponadto w badanej grupie dzieci i młodych dorosłych insulinooporność wykazano jedynie u 1.3% pacjentów, a 19% miało nieprawidłową glikemię na czczo co mogło wynikać z młodego wieku uczestników. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że zmiany w stężeniach adiponektyny i leptyny u kobiet wpływają niekorzystnie na wartość wskaźnik HOMA-IR.

Swoje zainteresowania tym tematem, jako pomysłodawca cyklu prac badawczych, kontynuowałem z zespołem w kolejnych latach czego efektem są kolejne trzy publikacje, które ukazały się w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach o wysokim wskaźniku oddziaływania – łączny Impact Factor ww. prac to 17.38 (420 punktów MEiN). W pierwszym badaniu oceniającym wpływ białek wiążących kwasy tłuszczowe (fatty acid-binding proteins) – adipocytarnego (A-FABP) i naskórkowego (E-FABP) na ryzyko składowych zespołu metabolicznego przebadano 62 ozdowieńców po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (*J Clin Med. 2021, 8;10(8):1567*). W badanej grupie wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenia A-FABP w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie badanej pacjenci z wysokim BMI prezentowali również istotnie wyższe stężenie A-FABP w porównaniu z pacjentami z prawidłowym BMI. Spośród wszystkich przebadanych uczestników 53.23% spełniało co najmniej 1 kryterium zespołu metabolicznego oraz prezentowało wyższe stężenie A-FABP w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza regresji jednoczynnikowej wykazała istotną zależność pomiędzy BMI, ciśnieniem skurczowym a stężeniem A-FABP (coeff. 1.02 and 13.74).

Przeprowadzone badania sugerują, że A-FABP i E-FABP mogą uczestniczyć w rozwoju otyłości i cech zespołu metabolicznego u pacjentów po leczeniu ALL, jednak dalsze badania w tym obszarze są niezbędne.

W kolejnej publikacji opisaliśmy związek apolipoprotein z nadwagą i otyłością u pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu ALL (*Int J Mol Sci.* 2022, 13;23(18):10634). W przeprowadzonym badaniu obserwowano istotny związek pomiędzy stężeniami Apo-C1, -C3, -H, i -J i wskaźnikiem masy ciała. Analiza przydatności diagnostycznej badanych apolipoprotein za pomocą krzywej ROC wykazała, że białka Apo-A1, -A2, -C1, and -D wykazywały dobry profil prognostyczny nadwagi i otyłości u dzieci po leczeniu ALL co może świadczyć o zaburzeniach metabolicznych lipidów w tej grupie pacjentów.

W związku z opisywanym w literaturze większym ryzykiem cukrzycy wśród ozdrowieńców w toku dalszych prac analizowaliśmy stężenie 9 potencjalnych markerów cukrzycy (C-peptyd, grelina, GIP, glukagon, insulina, PAI-1, rezystyna, leptyna, wisfatyna) oraz cech zespołu metabolicznego u ozdrowieńców wiele lat po zakończonym leczeniu z powodu ALL. Do badania włączono 56 pacjentów w średnim wieku 12.36 lat. Do oceny stężenia biomarkerów cukrzycy użyto zestawu Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex Panel. Ozdrowieńcy wykazywali statystycznie wyższe stężenie GIP, glukagonu, leptyny i PAI-1, natomiast stężenie greliny było u nich niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto ozdrowieńcy z prawidłowym BMI wykazywali wyższe stężenie GIP i niższe stężenie greliny w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Co najmniej jeden czynnik ryzyka MetS występował u 58.9% ozdrowieńców. Wykazano u nich istotnie wyższe stężenie peptydu C, leptyny i PAI-1 w porównaniu z ozdrowieńcami, którzy nie spełniali żadnych kryteriów MetS. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że ozdrowieńcy po zakończonym leczeniu z powodu ALL są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów.

Podsumowując, przeprowadzone badania wskazują, że dzieci i młodzi dorośli po leczeniu choroby nowotworowej w dzieciństwie są w grupie ryzyka zaburzeń przemian węglowodanów i tłuszczów. Zrozumienie patogenezy otyłości i zaburzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego oraz możliwość zastosowania potencjalnych biomarkerów w celu wykrycia grup szczególnie narażonych, jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej choroby, wydaje się kluczowe w strategii zapobiegania zespołowi metabolicznemu i jego powikłaniom u dzieci po leczeniu przeciwnowotworowym. Potrzebne są jednak dalsze prospektywne badania prowadzone na dużych kohortach pacjentów.

Piśmiennictwo:

- **Latoch Eryk**, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Panas Agata, Panasiuk Anna, Sawicka-Żukowska Małgorzata, Żelazowska-Rutkowska Beata, Zabrocka Ewa, Krawczuk-Rybak Maryna. Adipokines and insulin resistance in young adult survivors of childhood cancer. *Int J Endocrinol.* 2016:6349134.
Impact Factor ISI: 2.510; MNiSW: 20 punktów
- Maryna Krawczuk-Rybak, **Eryk Latoch**. Risk factors for premature aging in childhood cancer survivors. *Dev Period Med.* 2019;23(2):97-103.
MEiN: 20 punktów
- Konończuk Katarzyna, **Latoch Eryk**, Żelazowska-Rutkowska Beata, Krawczuk-Rybak Maryna, Muszyńska-Roslan Katarzyna. Increased levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins in acute lymphoblastic leukemia survivors. *J Clin Med.* 2021, 8;10(8):1567
Impact Factor ISI: 4.964; MEiN: 140 punktów
- Konończuk Katarzyna, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Konstantynowicz-Nowicka Karolina, Krawczuk-Rybak Maryna, Chabowski Adrian, **Latoch Eryk**. Biomarkers of glucose metabolism alterations and the onset of metabolic syndrome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2022, 28;23(7):3712.
Impact Factor ISI: 6.208; MEiN: 140 punktów
- Klaudia Sztolsztener, Hubert Żywno, Katarzyna Hodun, Katarzyna Konończuk, Katarzyna Muszyńska-Roslan, **Eryk Latoch**. Apolipoproteins - new biomarkers of overweight and obesity among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? *Int J Mol Sci.* 2022, 13;23(18):10634.
Impact Factor ISI: 6.208; MEiN: 140 punktów

Ad.3. Wpływ intensywności leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej na funkcję gonad.

Leczenie przeciwnowotworowe może powodować zaburzenie funkcji gonad oraz prowadzić do niepłodności w dorosłym życiu. Niewydolność jajników i jąder może być

spowodowana wieloma czynnikami m.in. samym procesem nowotworowym, stosowanymi cytostatykami oraz radioterapią w obrębie jamy brzusznej i miednicy, ośrodkowego układu nerwowego oraz napromienianiem całego ciała. W przeprowadzonym wielośrodkowym badaniu analizowano profil hormonalny (FSH, LH, inhibina B w całej grupie badanej oraz u kobiet dodatkowo estrogen i hormon anty-Mullerowski w celu oceny rezerwy jajnikowej). Przeprowadzona analiza wykazała, że mężczyźni leczeni w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej wg protokołów terapeutycznych dla grup wysokiego ryzyka są w grupie ryzyka występowania zaburzeń hormonalnych, które mogą prowadzić do dysfunkcji gonady męskiej i zaburzeń spermatogenezy (obserwowano wyższe stężenie FSH, LH i obniżone stężenie inhibiny B w porównaniu z grupami niskiego i pośredniego ryzyka). W grupie badanych kobiet niezależnie od stosowanej intensywności leczenia stwierdzono obniżone stężenie hormonu anty-Mullerowskiego co może świadczyć o zmniejszonej rezerwie jajnikowej już w młodym wieku.

Piśmiennictwo:

- Krawczuk-Rybak Maryna, Płonowski Marcin, Leszczyńska Elżbieta, **Latoch Eryk**, Sawicka-Żukowska Małgorzata, Muszyńska-Roslan Katarzyna, Skalska-Sadowska Jolanta, Wachowiak Jacek, Sega-Pondel Dorota, Kazanowska Bernarda, Chybicka Alicja, Stachowicz-Stencel Teresa, Stefanowicz Joanna, Malinowska Iwona, Matysiak Michał, Kołtan Andrzej, Wysocki Mariusz, Pobudejska-Pieniążek Aneta, Szczepański Teresa, Przybyszewski Borys, Badowska Wanda, Szymańska-Miller Dorota, Kowalczyk Jerzy, Kamieńska Elżbieta, Urański Tomasz, Wawrzeńczyk Anna, Żelazowska-Rutkowska Beata, Cylwik Bogdan. The influence of different intensity of treatment on hormonal markers of gonadal function in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hematol Oncol.* 2019, 37(5):609-616.

Impact Factor ISI: 2.832; MEiN: 70 punktów

Ad.4. Wczesne markery uszkodzenia nerek u dzieci z wrodzonymi chorobami układu moczowego.

Dzięki zdobytemu doświadczeniu w toku przeprowadzonych prac z zakresu nefrologii dziecięcej u dzieci po leczeniu choroby nowotworowej oraz współpracy z Kliniką Pediatrii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku kontynuowałem dalej swoje zainteresowania chorobami nerek u dzieci z wrodzoną pojedynczo funkcjonującą nerką. W

przeprowadzonym badaniu wieloośrodkowym (*J Clin Med. 2021, 8;10(9):2012*) ocenialiśmy stężenie galektyny-3 wśród pacjentów z pojedynczą nerką oraz jej przydatność w wykrywaniu wczesnego uszkodzenia nerki. Do badania zakwalifikowano 68 pacjentów z trzech polskich ośrodków. Przeprowadzona analiza wykazała istotnie niższe stężenia galaktyny-3 wśród dzieci z pojedynczo funkcjonującą nerką w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Dzieci z grupy badanej i obniżonym eGFR prezentowały istotnie wyższe stężenie galektyny-3 i cystatyny C w porównaniu z grupą badaną z prawidłowym eGFR. Natomiast analiza przydatności diagnostycznej galektyny-3 i cystatyny C za pomocą krzywej ROC wykazała, że oba białka wykazywały dobry profil prognostyczny obniżonego eGFR < 60 mL/min/1.73m² (AUC 0.91 i 0.96). W przeprowadzonej analizie po raz pierwszy wykazano, że Gal-3 może odgrywać ważną rolę w subklinicznym uszkodzeniu nerek u dzieci z pojedynczo funkcjonującą nerką.

Piśmiennictwo:

- **Latoch Eryk**, Konończuk Katarzyna, Jander Anna, Trembecka-Dubel Elżbieta, Wasilewska Anna, Taranta-Janusz Katarzyna. Galectin-3 - a new player of kidney damage or an innocent bystander in children with a single kidney? *J Clin Med. 2021, 8;10(9):2012*.

Impact Factor ISI: 4.964; MEiN: 140 punktów

Ad.5. Badania nad analitycznym wykorzystaniem biosensorów.

W ramach współpracy z Wydziałem Chemii Uniwersytetu w Białymstoku oraz Zakładem Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatrycznej UMB opracowaliśmy nową metodę jednoczesnego oznaczania czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-A) i czynnika wzrostu fibroblastów-2 (FGF-2) w surowicy krwi, z wykorzystaniem biosensorów z detekcją matrycową rezonansu powierzchniowych plazmonów (SPRi). Metoda ta może być stosowana jako jedna metoda do jednoczesnego oznaczania VEGF-A i FGF-2 lub jako dwie oddzielne metody do badania tylko jednego wybranego białka w każdym przypadku.

Piśmiennictwo:

- Ołdak Łukasz, Leśniewska Anna, Żelazowska-Rutkowska Beata, **Latoch Eryk**, Łukaszewski Zenon, Krawczuk-Rybak Maryna, Gorodkiewicz Ewa. An array SPRi biosensor for simultaneous VEGF-A and FGF-2 determination in biological samples. *Appl Sci* 2022, 12(24), 12699

Impact Factor ISI: 2.838; MEiN: 100 punktów

Ad.6. Zastosowanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka gruczołu krokowego.

Doświadczenie w zakresie onkologii i hematologii dziecięcej oraz dobra znajomość metod biostatystycznych umożliwiły mi na współpracę z prestiżowymi międzynarodowymi ośrodkami naukowymi (University of Cambridge w Wielkiej Brytanii oraz Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet w Dani). W wyniku współpracy powstała praca porównująca zastosowanie różnych sekwencji rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka gruczołu krokowego, w której stwierdzono, że sekwencja T2-PROPELLER zapewnia wyższą jakość obrazowania w obecności artefaktu ruchu, podczas gdy sekwencja T2-FRFSE jest preferowana w przypadku braku ruchu.

Piśmiennictwo:

- Czyżewska Dorota, Sushentsev Nikita, **Latoch Eryk**, Slough Rhys, Barrett Tristan. T2-PROPELLER compared to T2-FRFSE for image quality and lesion detection at prostate MRI. *Can Assoc Radiol J.* 2022, 73(2):287-288.

Impact Factor ISI: 4.186; MEiN: 40 punktów

C. Doniesienia zjazdowe przedstawione na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Jestem autorem lub współautorem 43 doniesień zjazdowych (w tym 21 zagranicznych) Wszystkie doniesienia zjazdowe przedstawiono w wykazie osiągnięć pracy naukowo-badawczej.

Wygłosiłem 10 prezentacji ustnych na konferencjach ogólnopolskich:

1. Ocena częstość występowania polimorfizmu genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznaną chorobą nowotworową z regionu północno-wschodniej Polski. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy. Białystok, 20-21 maja 2010 r.
2. Częstość występowania polimorfizmu FokI i BsmI genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Międzynarodowa Konferencja Studentów Uczelni Medycznych. Kraków, 22-24 kwietnia 2010 r.

3. Ocena parametrów kostnych u dzieci leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Międzynarodowa Konferencja Studentów Uczelni Medycznych. Kraków, 28-30 kwietnia 2011 r.
4. Prevalence of metabolic syndrome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. 6th International Medical Congress for Young Scientists. Białystok, 15-16 kwietnia 2011 r.
5. Zmiany stężenia witaminy D u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej – doniesienie wstępne. XXXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Wrocław, 17-19 września 2015 r.
6. Zaopatrzenie organizmu w witaminę D u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym. XXXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Katowice, 14-16 września 2017 r.
7. Nowotwór pod czujnym okiem dziś i jutro. Podlaski Tydzień Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych ONCOweek. Białystok, 7 grudnia 2019 (wykład na zaproszenie).
8. Współpraca zespołowa w leczeniu onkologicznym. Podlaski Tydzień Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych ONCOweek. Białystok, 7 grudnia 2019 (wykład na zaproszenie)
9. Dziecko po leczeniu onkologicznym w gabinecie lekarza rodzinnego. Konferencja naukowo-szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Białowieża 9-11 stycznia 2020 r.
10. Stan zdrowia dzieci i młodych dorosłych leczonych przed ukończeniem 3 roku życia z powodu choroby nowotworowej - raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego. XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej Staus quo et quo vadis. Bydgoszcz 2-4 czerwca, 2022 r.

Wygłosiłem 3 referaty ustne w języku angielskim dotyczące odległych następstw leczenia na międzynarodowych konferencjach zagranicznych:

1. Bone mineral density in adolescents and young adults after childhood cancer. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare). Szwajcaria, Bazylea 11-13 września 2019 r.

2. Inflamm-aging in acute lymphoblastic leukemia survivors. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare). Włochy, Turyn 4-6 maja 2022 r.
3. Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years - a multicenter, nationwide study. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare). Węgry, Budapeszt, 12-14 października 2022 r.

D. Współpraca z krajowymi ośrodkami naukowymi

- **Współpraca w ramach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego (2020 – nadal):**

- a) Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- b) Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
- c) Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- d) Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- e) Oddział Kliniczny Pediatriczny i Hematologiczno-Onkologiczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Collegium Medicum
- f) Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa.
- g) Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum, Instytut Pediatrii
- h) Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- i) Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie
- j) Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- k) Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa
- l) Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny

- m) Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- n) Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
- o) Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
- p) Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W wyniku współpracy z powyższymi ośrodkami powstały prace opublikowane w *Onkologii Polskiej, Hematological Oncology i Cancer Epidemiology*.

- **Współpraca w ramach projektu Childhood ALL in Poland (cALL-Pol) (2021 – nadal):**

- a) Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- b) Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- c) Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Projekt w trakcie realizacji.

- **Współpraca w ramach badania nad analitycznym wykorzystaniem biosensorów (2022 – nadal):**

- a) Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku.

W wyniku współpracy powstała praca opublikowana w *Applied Sciences*.

E. Współpraca z zagranicznymi ośrodkami naukowymi

- Współpraca w ramach badania nad zastosowaniem rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka gruczołu krokowego (2019 – 2021):
 - a) Department of Radiology, Addenbrooke's Hospital and University of Cambridge, Cambridge, UK.
 - b) CamPARI Prostate Cancer Group, Addenbrooke's Hospital and University of Cambridge, Cambridge, UK.

c) Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine & PET, Copenhagen University Hospital – Rigshospitalet, Denmark.

W wyniku współpracy z powyższymi ośrodkami powstała praca opublikowana w *Canadian Association of Radiologists Journal*.

- Współpraca w ramach międzynarodowego projektu „Arterial and venous thrombosis in children, teenagers and young adults treated for acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: a joint Ponte di Legno Toxicity Working Group/iBFM-ELTEC study” (2020- nadal)
oraz jego kontynuacji:
- „Genomics in Acute Lymphoblastic Leukaemia And Thrombosis: GALLANT Study (2021- nadal)

Projekty w trakcie realizacji.

F. Nagrody i wyróżnienia

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych:

1. III nagroda za najlepszą prezentację ustną. Międzynarodowa Konferencja Studentów Uczelni Medycznych. Kraków, 22-24 kwietnia 2010 r. – Częstość występowania polimorfizmu FokI i BsmI genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL).
2. III nagroda za najlepszą prezentację ustną. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy. Białystok, 20-21 maja 2010 r. Ocena częstość występowania polimorfizmu genu receptora witaminy D u dzieci i młodzieży z rozpoznaną chorobą nowotworową z regionu północno-wschodniej Polski.
3. Nagroda Naukowa Rektora UMB za osiągnięcia naukowe w 2011/2012 r.
4. I nagroda za najlepszą prezentację ustną. Międzynarodowa Konferencja Studentów Uczelni Medycznych. Kraków, 28-30 kwietnia 2011 r. Ocena parametrów kostnych u dzieci leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.
5. Nagroda Naukowa Rektora UMB za osiągnięcia naukowe w 2013 r.
6. Byłem stypendystą programu “Studiuje, badam, komercjalizuję – program wsparcia doktorantów Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku” finansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Poddziałanie 8.2.1 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki. Lata: 2013 – 2014.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

1. Nagroda Naukowa II stopnia Rektora UMB za osiągnięcia naukowe w 2020 r.
2. Nagroda Naukowa I stopnia Rektora UMB za osiągnięcia naukowe w 2021 r.
3. Nagroda za najlepsze wystąpienie ustne. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare) Meeting. Węgry, Budapeszt, 12-14 października 2022 r. Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years - a multicenter, nationwide study. Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare).
4. Wyróżnienie pracy zakwalifikowanej do prezentacji ustnej w części Presidential Symposium. „Stan zdrowia dzieci i młodych dorosłych leczonych przed ukończeniem 3 roku życia z powodu choroby nowotworowej - raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego”. XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Bydgoszcz 2-4 czerwca, 2022 r.

G. Recenzowanie prac naukowych

1. Recenzowałem artykuły w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z listy JCR:
 - Cancer Chemotherapy and Pharmacology (CCAP-D-20-00859)
 - Advances in Clinical and Experimental Medicine (ACEM-07237-2022-01)
 - Biomed Research International (Article No 9945559)
 - Children (Article No 1319089)
2. Byłem recenzentem pracy magisterskiej pt. „Ocena stężenia czynnika wzrostu fibroblastów FGF-23 i α -Klotho u dzieci po przebytej ostrej białaczce limfoblastycznej” mgr Jakub Poślad
3. Byłem redaktorem pomocniczym wielośrodkowego wniosku składanego w konkursie Narodowego Centrum Nauki OPUS 21 „Ocena biochemicznych i molekularnych wykładników funkcji jajników podczas i po leczeniu onkologicznym nowotworów wieku dziecięcego (Nr rej. 2021/41/B/NZS/02095). Kierownik projektu: prof. dr hab. Anna Torres.

H. Udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych

Projekty krajowe:

1. Kierownik Grantu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (Miniatura 6.0)
 - Analiza wzorca struktur molekularnych związanych z uszkodzeniem u dzieci po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej – NCN/1/MI/22/001/1179 (ID 564188).

2. Kierownik 3 prac statutowych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego:
 - Ocena stężenia wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek (kalbindyna, klasteryna, GST- π , IL-18, KIM-1, MCP-1) u dzieci przed i po leczeniu choroby nowotworowej – SUB/1/DN/20/002/1179.
 - Analiza wybranych parametrów gospodarki węglowodanowej (peptyd C, grelina, GIP, glukagon, insulina, leptyna, PAI-1, rezystyna, wisfatyna) u pacjentów po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej – SUB/1/DN/22/001/1179.
 - Wybrane markery hemostazy redoks oraz białka odpowiedzi swoistej i nieswoistej u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej –B.SUB.23.527.

3. Współwykonawca 23 prac statutowych finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego:
 - Skład ciała u dzieci i młodzieży w trakcie terapii przeciwnowotworowej oraz po jej zakończeniu – N/ST/ZB/17/003/1179.
 - Znaczenie białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABPs) u wieloletnich ozdrowieńców z choroby nowotworowej przebytej w dzieciństwie jako predyspozycja do rozwoju zespołu metabolicznego – N/ST/ZB/17/002/1179.
 - Odległe następstwa narządowe u dzieci i młodzieży leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej – N/ST/ZB/18/001/1179.
 - Przedwczesne starzenie się jako skutek leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie - rola cytokin prozapalnych – SUB/1/DN/19/002/1179.

- Ocena stanu zdrowia dzieci po leczeniu przeciwnowotworowym w okresie wczesnodziecięcym (0-3 rok życia) – SUB/1/DN/20/003/1179.
- Rola wybranych kwasów tłuszczowych w rozwoju nadwagi i otyłości u pacjentów po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej – SUB/1/DN/22/002/1179.
- Rola wybranych sfingolipidów w patogenezie nadwagi i otyłości u dzieci i młodych dorosłych po zakończonym w dzieciństwie leczeniu choroby nowotworowej – B.SUB.23.127
- Ocena stężenia chemokin a ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych u dzieci po zakończonym leczeniu z powodu choroby nowotworowej – B.SUB.23.528
- Rola apolipoprotein w rozwoju nadwagi i otyłości u pacjentów po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej – SUB/1/DN/22/004/117
- Przydatność nowych markerów uszkodzenia nerek NGAL, KIM-1, beta-2-mikroglobuliny u dzieci po leczeniu przeciwnowotworowym – N/ST/ZB/17/004/1179
- Analiza skuteczności leczenia chelatującego doustnym lekiem deferazyroks u pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu choroby nowotworowej w polskich ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej – SUB/1/DN/21/002/1179
- Analiza dynamiczna stanu zdrowia i dynamika zmian częstości występowania odległych następstw powikłań narządowych ozdowieńców po leczeniu w dzieciństwie białaczki limfoblastycznej i szpikowej, w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego – SUB/1/DN/21/001/1179
- Odległe następstwa terapii nowotworów o lokalizacji głowa/szyja u pacjentów w wieku rozwojowym z wyłączeniem nowotworów w ośrodkowym układzie nerwowym – SUB/1/DN/22/005/1179
- Związek pomiędzy leukocytozą, eozynofilią, hipergammaglobulinemią klasy IgE i IgG, a fazą ostrą choroby u dzieci z podejrzeniem zarażenia *Toxocara* spp. – SUB/1/DN/22/002/2220
- Analiza zbiorcza genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia i przebiegu klinicznego martwicy jałowej kości u dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową – 113-79802
- Ocena składu ciała, zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej u ozdowieńców leczonych w dzieciństwie z powodu białaczek i chłoniaków – 123-79553
- Ryzyko wystąpienia insulinooporności w populacji osób dorosłych po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej – 123-79665

- Wpływ czynników hormonalnych i metabolicznych na układ kostny u młodych dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu – 133-79878
- Stan zaopatrzenia w witaminę D dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w różnych punktach leczenia przeciwnowotworowego – 133-79879
- Wskaźniki zespołu metabolicznego i adipocytokiny w populacji dzieci przed i w trakcie leczenia choroby nowotworowej – 133-79880
- Ocena oporności na leptynę wśród pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu chorób nowotworowych oraz ich zdrowego rodzeństwa – 134-79740
- Występowanie i konsekwencje niedoboru witaminy D w populacji ozdrowieńców po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej – 143-79698
- Czynniki wzrostu fibroblastów-23 oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i hormonalnej (PTH-wit. D) u dzieci i młodych dorosłych po leczeniu choroby nowotworowej – N/ST/ZB/17/001/1179

Projekty międzynarodowe:

- Arterial and venous thrombosis in children, teenagers and young adults treated for acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: a joint Ponte di Legno Toxicity Working Group/iBFM-ELTEC study” (2020- nadal) (główny badacz)
- Genomics in Acute Lymphoblastic Leukaemia And Thrombosis: GALLANT Study (2021- nadal) (główny badacz)
- AIEOP-BFM ALL 2017_PI – „Wspólny protokół leczenia dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną. Randomizowane badanie III fazy prowadzone w porozumieniu z grupą badawczą AIEOP-BFM” 2020-005017-41 (współbadacz)
- RUXcALL Pol 2020 trial – „Jednoimienne badanie interwencyjne z ruksolitynibem i chemioterapią prowadzoną według protokołu AIOP-BFM2017 u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i potwierdzoną aktywacją ścieżki JAK/STAT” ABM/2019/01/00069-00 (współbadacz)
- Międzynarodowe badanie fazy 3. dotyczące zastosowania imatynibu w skojarzeniu z dwoma różnymi protokołami chemioterapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) (współbadacz)
- Drugie międzynarodowe, międzygrupowe badanie dotyczące leczenia klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży (EuroNet-PHL-C2) 2012-004053-88 (współbadacz)

- LBL 2018 International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. 2017-001691-39 (współbadacz)
- Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children Study D5290C00008 (współbadacz)

I. Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (od 2012 – nadal)
- członek Zarządu Oddziału Białostockiego od 2020 (funkcja: skarbnik)
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej PTOiHD (od 2016 – nadal)
- Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare) (od 2019 – nadal)
- The European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) (od 2019 – nadal)
- Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego w ramach PTOiHD.

J. Szkolenia międzynarodowe.

- 11th Midsummer Meeting on Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation. Dresden-Praha-Wrocław. Karpacz, 28-30 czerwca 2019 r. Międzynarodowe szkolenie dotyczące postępu w diagnostyce oraz leczeniu w zakresie onkologii dziecięcej i transplantologii komórek krwiotwórczych.
- PanCare Educational Day. Chorwacja, Opatija, 24 kwietnia 2019 r. Międzynarodowe szkolenie dotyczące opieki nad dziećmi leczonymi w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej.
- SIOPEN Annual General Meeting, Kraków, 2-4 października 2019 r. Międzynarodowe szkolenie dotyczące postępu w diagnostyce i leczeniu neuroblastoma.

K. Informacja o stażach w innych instytucjach.

- Klinika Onkologii. Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.
Staż szkoleniowy z zakresu neuroonkologii. 15.06.2020 – 17.07.2020.
- Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu.
Staż szkoleniowy z transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych oraz terapii genowej. 08.03.2021 – 19.03.2021.

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

a) Działalność dydaktyczna

- W okresie studiów byłem przewodniczącym Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
- Od 2012 roku uczestniczę w prowadzeniu ćwiczeń, seminariów i zajęć fakultatywnych z pediatrii, onkologii i hematologii dziecięcej dla studentów medycyny, stomatologii i fizjoterapii. Od 2018 roku prowadzę również zajęcia w języku angielskim dla studentów medycyny na kierunku lekarskim English Division.
- Od 2018 roku prowadzę zajęcia w Centrum Symulacji Medycznej UMB w ramach zajęć z profesjonalizmu w medycynie dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division.
- Od 2012 roku jestem opiekunem grupy studentów działających w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB. Prace moich podopiecznych były wielokrotnie nagradzane na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Dwie studentki odbywają aktualnie rezydenturę z pediatrii w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej.
- Od 2016 roku biorę udział w opracowywaniu pytań testowych na egzamin z pediatrii dla kierunku lekarskiego oraz stomatologii.
- W 2018 roku odbyłem szkolenie w ramach Programu Pacjenta Symulowanego w ramach projektu „Wdrożenie programu rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wykorzystaniem Centrum Symulacji Medycznej” współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków EFS w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020.
- W latach 2019 – 2022 pełniłem funkcję mentora w projekcie mentoringu dedykowanego studentom medycyny realizowanego w ramach projektu „Wdrożenie programu rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wykorzystaniem Centrum Symulacji Medycznej” współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków EFS w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020.

- W 2019 roku byłem członkiem jury sesji prac studentów medycyny w ramach Podlaskiego Tygodnia Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych ONCOweek 2019.
- Od 2020 roku jestem opiekunem praktyk wakacyjnych studentów medycyny IV r. na Wydziale Lekarskim.
- Jestem autorem sylabusa praktyk wakacyjnych studentów medycyny IV roku Wydziału Lekarskiego.
- Od 2020 roku pełnię również funkcję opiekuna roku – IV roku Wydział Lekarskiego UMB.

b) Działalność organizacyjna oraz zawodowa związana z posiadaną specjalizacją medyczną

W 2011 roku ukończyłem studia na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielski Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku uzyskując dyplom lekarza. W tym samym roku rozpocząłem staż podyplomowy w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku. Równolegle rozpocząłem studia doktoranckie w Uniwersytecie Medycznym W Białymstoku. W 2012 roku po ukończeniu stażu rozpocząłem pracę w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku pod kierownictwem prof. dr hab. Maryny Krawczuk-Rybak, gdzie pracuje do dzisiaj. W latach 2013-2017 realizowałam program specjalizacji z pediatrii pod kierownictwem lek. Marcina Płonowskiego uzyskując tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii w marcu 2018 roku. W tym samym roku rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej pod kierownictwem prof. dr hab. Katarzyny Muszyńskiej-Roslan. Tytuł specjalisty onkologii i hematologii dziecięcej uzyskałem w 2021 roku. W tym samym roku rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne z medycyny paliatywnej. W 2018 roku rozpocząłem również pracę w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku początkowo na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego, a od 2022 roku na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego. Swoje kwalifikacje zawodowe podnosiłem na licznych kursach szkoleniowych – z zakresu pediatrii, neonatologii, onkologii i hematologii dziecięcej, zakażeń w onkologii, transplantologii oraz żywienia dojelitowego dzieci. Ponadto w czasie szkolenia specjalizacyjnego poza macierzystą Kliniką Onkologii i Hematologii Dziecięcej

nabywałem doświadczenie zawodowe w nocnej i świątecznej pomocy lekarskiej, podstawowej opiece zdrowotnej, Izbie Przyjęć UDSK w Białymstoku, oddziałach dziecięcych i noworodkowych szpitali powiatowych, poradni żywieniowej dla dzieci oraz hospicjum dla dzieci.

Działalność organizacyjna:

- Od 2017 roku jestem odpowiedzialny za monitorowanie odległych następstw leczenia onkologicznego w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku oraz nadzoruję pracę nad modernizacją ogólnopolskiej bazy odległych następstw leczenia.
- Od 2017 roku jestem lokalnym koordynatorem ds. leczenia zwojaka zarodkowego w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku.
- Od 2017 roku jestem lokalnym koordynatorem ds. leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku.
- Od 2019 roku pracuję jako lekarz pediatria w hospicjum dziecięcym „Fundacji Pomóż Im”
- Od 2021 roku jestem opiekunem specjalizacji w dziedzinie pediatrii lek. med. Katarzyny Konończuk.
- Od 2021 roku jestem współbadaczem w trójramiennym Niekomercyjnym Badaniu Klinicznym: AIEOP-BFM 2017 Poland, EsPhALL 2017 oraz Rux-cALL-Pol 2020. Badanie to jest aktualnie obowiązującym protokołem leczenia najczęstszego nowotworu dziecięcego tj. ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce i wymaga ścisłej współpracy pomiędzy ośrodkami onkologii dziecięcej oraz laboratoriami w Łodzi, Zabrzu oraz Lublinie.
- Od 2021 roku jestem zastępcą dyrektora ds. klinicznych Ośrodka Wsparcia Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- Od 2022 roku jestem współbadaczem w projekcie: LBL 2018 International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma - protokołu leczenia dla chłoniaków limfoblastycznych.
- Od 2020 roku jestem współorganizatorem cyklicznych spotkań szkoleniowych dla lekarzy rezydentów i lekarzy pediatrów w ramach działalności Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.
- Byłem również współorganizatorem trzech wyjazdowych konferencji naukowo-szkoleniowych Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego:

- Białowieża, 9-11 stycznia 2020 r.
- Zabuże, 8 – 10 października 2021 r.
- Kuwasy, 13-15 stycznia 2023 r.

Inna działalność organizacyjna:

- Przez wiele lat jako wolontariusz „Fundacji Pomóż Im na Rzecz Dzieci z Chorobami Nowotworowymi i Hospicjum Dla Dzieci” sprawowałem opiekę nad dziećmi po leczeniu choroby nowotworowej w trakcie licznych turnusów rehabilitacyjnych w Zakopanem.
- Uczestniczyłem w akcji „Białystok przeciwko Białaczce” organizowanej przez Fundację DKMS.
- Współpracuję z Fundacją „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” w ramach pomocy pacjentom i rodzinom leczonych w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej.
- Od 2022 roku jestem wiceprezesem jednej z największej w województwie podlaskim organizacji pozarządowych – Fundacji „Pomóż Im” na Rzecz Dzieci z Chorobami Nowotworowymi i Hospicjum Dla Dzieci, która na co dzień wspiera pacjentów oraz Klinikę Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku oraz prowadzi jedyne w regionie domowe hospicjum dziecięce oraz hospicjum perinatalne.

c) *Działalność ekspercka*

- Jestem promotorem pomocniczym w dwóch otwartych przewodach doktorskich (lek. med. Katarzyna Konończuk, lek. med. Magdalena Kamińska).
- Byłem recenzentem pracy magisterskiej pt. „Ocena stężenia czynnika wzrostu fibroblastów FGF-23 i α -Klotho u dzieci po przebytej ostrej białaczce limfoblastycznej” (mgr Jakub Poślad).
- Byłem recenzentem prac oryginalnych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Advances in Clinical and Experimental Medicine, Biomed Research International, Children*).
- Od 2022 roku jestem ekspertem zespołu medycznego w ramach krajowego projektu „Opieka ozdrowieńcza” realizowanego przez „Fundację Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” mającego na celu stworzenie w Polsce modelu kompleksowej

opieki i monitorowania odległych następstw leczenia oraz zaleceń medycznych dla dzieci i dorosłych po leczeniu w dzieciństwie choroby nowotworowej.

d) Popularyzacja nauki

- Prowadziłem zajęcia edukacyjne w białostockich liceach promujących ideę bycia dawcą komórek krwiotwórczych szpiku.
- Prowadziłem wykłady dla studentów, młodych lekarzy oraz pacjentów nt. odległych następstw stosowanego w dzieciństwie leczenia.

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

- Ukończyłem roczny kurs z biostatystyki w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku” współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu społecznego (2011-2012)
- Posiadam certyfikat Good Clinical Practice (19.04.2021)
- Ukończyłem kurs obsługi baz danych Marvin (19.01.2022)