

OCENA
OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH I AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ
DR N. MED. ERYKA LATOCHA

W związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, sporządzona na podstawie decyzji Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 29 czerwca 2023 r. o powołaniu na recenzenta.

1. Podstawowe informacje biograficzne, w tym posiadane dyplomy oraz stopnie naukowe i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

Dr n. med. Eryk Latoch studiował na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Dyplom lekarza otrzymał w 2011 r.

Habilitant uzyskał tytuły w zakresie następujących specjalizacji:

- w 2018 r. tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii,
- w 2021 r. tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Obecnie jest w trakcie szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie medycyny paliatywnej.

Dr n. med. Eryk Latoch w dniu 16.12.2016 r. uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Wybrane następstwa endokrynologiczne u pacjentów po zakończonym w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym”.

Habilitant w okresie 01.10.2011-31.10.2012 odbył staż podyplomowy w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku. Od 1.01.2013 jest zatrudniony w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, najpierw jako młodszy asystent (01.01.2013-30.04.2018), a od 01.05.2018 i nadal jako starszy asystent, lekarz specjalista.

Dr n. med. Eryk Latoch od 01.01.2013 jest również zatrudniony jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, najpierw na stanowisku asystenta, a od 01.11.2022 i nadal jako adiunkt.

Habilitant od 01.01.2021 i nadal pełni funkcję Zastępcy Dyrektora ds. klinicznych Ośrodka Wsparcia Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dr n. med. Eryk Latoch odbył następujące staże podnoszące jego kompetencje zawodowe:

Szkolenia międzynarodowe

- 1). 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.
- 2). PanCare Educational Day. Chorwacja, Opatija, 24 kwietnia 2019 r. Międzynarodowe szkolenie dotyczące opieki nad dziećmi leczonymi w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej.
- 3). SIOPEN Annual General Meeting, Kraków, 2-4 października 2019 r. Międzynarodowe szkolenie dotyczące postępu w diagnostyce i leczeniu neuroblastoma.

Szkolenia krajowe

- 1). Klinika Onkologii. Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.
Staż szkoleniowy z zakresu neuroonkologii. 15.06.2020 – 17.07.2020.
- 2). 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.

- 3) W 2018 roku 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.

Postępowanie habilitacyjne dr n. med. Eryka Latocha zostało wszczęte na podstawie osiągnięcia naukowego w formie cyklu 5 publikacji naukowych w temacie: „**Kliniczne i patofizjologiczne aspekty odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych**” w oparciu o art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.).

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe, zatytułowane „**Kliniczne i patofizjologiczne aspekty odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych**” składa się cykl 5 monotematycznych publikacji wymienionych poniżej:

- 1). 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.

Latoch Eryk, Zubowska M., Młynarski W., Stachowicz-Stencel T., Stefanowicz J., Sławińska D., Kowalczyk J., Skalska-Sadowska J., Wachowiak J., Badowska W., Czajńska-Deptuła A., Dembowska-Bagińska B., Garus K., Skoczeń S., Pobudejska-Pieniążek A., Szczepański T., Machnik K., Panasiuk A., Sęga-Pondel D., Malesza I., Raciborska A., Zielezińska K., Urański T., Mizia-Malarz A., Wawrzeńczyk A., Karolczyk G., Kołtan A., Wysocki M., Wołowicz M., Matysiak M., Krawczuk-Rybak M.

Impact Factor ISI: 2.890; MEiN: 100 punktów

Udział procentowy Habilitanta: 60%

- 2). Asymptomatic survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia demonstrate a biological profile of inflamm-aging early in life. *Cancers* 2022, 20;14(10):2522.

Latoch E., Konończuk K., Konstantynowicz-Nowicka K., Muszyńska-Roślan K., Sztolsztener K., Chabowski A., Krawczuk-Rybak M.

Impact Factor ISI: 6.575; MEiN: 140 punktów

Udział procentowy Habilitanta: 80%

- 3). Urinary Beta-2-Microglobulin and late nephrotoxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Med.* 2021, 13;10(22):5279.

Latoch E., Konończuk K., Taranta-Janusz K., Muszyńska-Roślan K., Sawicka M., Wasilewska A., Krawczuk-Rybak M.

Impact Factor ISI: 4.964; MEiN: 140 punktów

Udział procentowy Habilitanta: 90%

- 4). Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020, 86(6):741-749.

Latoch E., Konończuk K., Taranta-Janusz K., Muszyńska-Roślan K., Szymczak E., Wasilewska A., Krawczuk-Rybak M.

Impact Factor ISI: 3.333; MEiN: 100 punktów

Udział procentowy Habilitanta: 70%

5). 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.

Latoch E., Konończuk K., Muszyńska-Rosfan K., Taranta-Janusz K., Wasilewska A., Szymczak E., Trochim J., Krawczuk-Rybak M.

Impact Factor ISI: 4.964; MEIN: 140 punktów

Udział procentowy Habilitanta: 80%

Publikacja nr 1.

Celem pierwszej pracy była ocena częstości występowania odległych następstw leczenia u dzieci i młodych dorosłych w Polsce, u których diagnozę postawiono w ciągu pierwszych trzech lat życia. Habilitant na podstawie danych uzyskanych z 16 ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce, przeprowadził badania u 561 ozdowieńców, u których czas obserwacji wynosił co najmniej 5 lat, a diagnozę ustalono przed ukończeniem 3. r.ż., w tym u 125 niemowląt. 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 1. r.ż. demonstrowali większe ryzyko występowania niskiego wzrostu, otyłości, nieprawidłowości 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. r.ż., poza częściej występującą dysfunkcją wątroby u niemowląt, nie wpływa niekorzystnie na częstość występowania późnych powikłań. Populacja ta wymaga systematycznego, szczegółowego monitorowania stanu zdrowia wiele lat po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego.

Publikacja nr 2.

W drugiej pracy wchodzącej w skład głównego osiągnięcia, po raz pierwszy w świecie 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 tego pilotowego badania włączono 56 osób (średnia wieku: 16.11 [SD 3.98] lat). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych rówieśników. W celu 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 pacjentów młodszych 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. U dzieci i młodych dorosłych, leczonych w dzieciństwie z powodu ALL, pomimo braku 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.

Publikacja nr 3.

Celem trzeciej publikacji 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, u 24 (14.5%) stwierdzono obniżony szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej ($eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$). 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 ($20.06 \pm 21.56 \text{ ng/mL}$ vs. $8.55 \pm 3.65 \text{ ng/mL}$, $p = 0.007$) 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. $8.55 \pm 3.65 \text{ ng/mL}$, $p = 0.029$). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu $\beta 2M$ w moczu w zależności od postawionego rozpoznania. Przeprowadzona analiza nie wykazała 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-mikrogobulina może odgrywać istotną rolę w subklinicznym uszkodzeniu nerek u pacjentów, którzy przebyli w dzieciństwie leczenie przeciwnowotworowe. Konieczne jednak są dalsze badania prospektywne potwierdzające jej przydatność jako nieinwazyjnego biomarkera nefrotoksyczności u ozdowieńców.

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.

Publikacja nr 4.

W grupie pacjentów z rozpoznaniem ALL do badania zakwalifikowano 86 ozdowieńców. 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 ± 4.5 ; 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 cyklofosfamidu 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. W podsumowaniu należy stwierdzić, że 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.

Publikacja nr 5.

Piąta publikacja dotyczy oceny funkcji nerek u 60 ozdowieńców z guzami litymi. 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 ifosfamidu ($r = 0.86$, $p < 0.05$) 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 (coefficient 63.8, $p = 0.007$), kumulacyjnej dawki cisplatyny (coefficient 0.111, $p = 0.033$) oraz wieku dziecka w momencie diagnozy (coefficient 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 ozdowieńców.

Habilitant sformułował następujące 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. r.ż., poza częściej występującymi zaburzeniami funkcji wątroby u niemowląt, nie wpływa niekorzystnie na częstość występowania odległych następstw leczenia w porównaniu z dziećmi, u których nowotwór rozpoznano między 2. i 3. rokiem życia.
- 3).** Dzieci i młodzi dorośli po przebyciu w dzieciństwie leczenia 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.

Podsumowanie dorobku głównego

Prace wykazane jako osiągnięcie naukowe ukazały się w latach 2019-2022. We wszystkich pracach, dr n. med. Eryk Latoch jest pierwszym autorem. W dostarczonych dokumentach zostały przekazane oświadczenia zarówno Habilitanta, jak i współautorów prac potwierdzające indywidualny wkład dr n. med. Eryka Latocha w publikacjach wykazanych jako osiągnięcie naukowe.

Wszystkie prace stanowiące główny dorobek Habilitanta (łącznie 5 publikacji), są pracami oryginalnymi opublikowanymi w czasopismach zagranicznych w latach 2019-2022. Sumaryczny **Impact Factor powyższych prac wynosi: 22.726, a punktacja MEiN: 620.**

W przedstawionym cyklu prac pt. „**Kliniczne i patofizjologiczne aspekty odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych**”, Habilitant najwięcej swojej uwagi poświęcił powikłaniom nerkowym. Wyniki przeprowadzonych badań mają bardzo duże znaczenie praktyczne.

Reasumując, należy stwierdzić, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe dr n. med. Eryka Latocha stanowią o jego znaczącym wkładzie w rozwój badań nad epidemiologią i etiologią odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci oraz poszerzeniem zakresu monitorowania tej grupy pacjentów w celu poprawy ich jakości życia.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

A. Publikacje

Dr n. med. Eryk Latoch poza pracami stanowiącymi cykl składający się na osiągnięcie naukowe jest współautorem 17 innych publikacji naukowych, w tym 15 oryginalnych i 2 poglądowych. W okresie przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora wskaźniki oceny dorobku naukowego Habilitanta przedstawiały się następująco: IF – 6,843, a MNiSW/MEiN – 96 i dotyczyły 7 prac oryginalnych (4 z IF) i 1 poglądowej. Pozostały dorobek naukowy Habilitanta po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych w 2003 roku, obejmuje 9 publikacji (8 prac oryginalnych i 1 poglądowa), opublikowanych w zagranicznych czasopismach, w tym 8 z IF. Łączny IF tych publikacji wynosi 35,533, MNiSW/MEiN – 860. W dwóch publikacjach dr n. med. E. Latoch jest pierwszym autorem.

Ponadto Habilitant jest współautorem 43 doniesień zjazdowych (w tym 21 zagranicznych). Wszystkie doniesienia zjazdowe przedstawiono w wykazie osiągnięć pracy naukowo-badawczej. Podczas zjazdów i kongresów naukowych w kraju dr n. med. E. Latoch przedstawił 10 prezentacji. Ponadto na międzynarodowych konferencjach zagranicznych wygłosił 3 referaty w języku angielskim dotyczące odległych następstw leczenia.

Jak wynika z analizy bibliometrycznej publikacji, prace których współautorem jest dr n. med. E. Latoch były cytowane 60 razy, a wskaźnik Hirscha wynosi 5 (wg Web of Science).

Tematyka prac badawczych (niewchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego) dotyczy następujących aspektów:

- 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

B. Udział w projektach badawczych

Projekty krajowe

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

C. Uzyskane nagrody

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 częstości 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). Stypendysta 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 Pediatricznej Grupy ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego”. XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Bydgoszcz 2-4 czerwca, 2022 r.

4. Ocena dorobku dydaktycznego i działalności popularyzatorskiej

1). Działalność dydaktyczna

- W okresie studiów - przewodniczący Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
- Od 2012 roku - uczestniczenie w prowadzeniu ćwiczeń, seminariów i zajęć fakultatywnych z pediatrii, onkologii i hematologii dziecięcej dla studentów medycyny, stomatologii i fizjoterapii.
- Od 2018 roku - prowadzenie również zajęć w języku angielskim dla studentów medycyny na kierunku lekarskim English Division.
- Od 2018 roku - prowadzenie zajęć w Centrum Symulacji Medycznej UMB w ramach zajęć z profesjonalizmu w medycynie dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division.
- Od 2012 roku – opiekun grupy studentów działających w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB. Prace podopiecznych Habilitanta były wielokrotnie nagradzane na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Dwie studentki odbywają aktualnie rezydenturę z pediatrii w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej.
- Od 2016 roku - udział w opracowywaniu pytań testowych na egzamin z pediatrii dla kierunku lekarskiego oraz stomatologii.
- W latach 2019 – 2022 funkcja mentora w projekcie mentoringu dla studentów medycyny realizowanym 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 - członek jury sesji prac studentów medycyny w ramach Podlaskiego Tygodnia Profilaktyki i Leczenia Chorób Nowotworowych ONCOweek 2019.
- Od 2020 roku - opiekun praktyk wakacyjnych studentów medycyny IV r. na WL.
- Autor sylabusu praktyk wakacyjnych studentów medycyny IV roku Wydziału Lekarskiego.
- Od 2020 roku - opiekun roku studentów IV roku Wydział Lekarskiego UMB.

2) Działalność organizacyjna

- Od 2017 roku – osoba odpowiedzialna za monitorowanie odległych następstw leczenia onkologicznego w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku oraz nadzorująca pracę nad modernizacją ogólnopolskiej bazy odległych następstw leczenia.
- Od 2017 roku - lokalny koordynator ds. leczenia zwojaka zarodkowego w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku.
- Od 2017 roku - lokalny koordynator ds. leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku.
- Od 2019 roku - lekarz pediatria w hospicjum dziecięcym „Fundacji Pomóż Im”
- Od 2021 roku - opiekun specjalizacji w dziedzinie pediatrii lek. med. Katarzyny Konończuk.
- Od 2021 roku - współbadacz 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 - zastępca dyrektora ds. klinicznych Ośrodka Wsparcia Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- Od 2022 roku - współbadacz w projekcie: LBL 2018 International cooperative treatment protocol for children and adolescents with lymphoblastic lymphoma - protokołu leczenia dla chłoniaków limfoblastycznych.

- Od 2020 roku - współorganizator cyklicznych spotkań szkoleniowych dla lekarzy rezydentów i lekarzy pediatrów w ramach działalności Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.
- Współorganizator trzech wyjazdowych konferencji naukowo-szkoleniowych Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego: Białowieża, 9-11 stycznia 2020 r., Zabuzze, 8 – 10 października 2021 r., Kuwasy, 13-15 stycznia 2023 r.

Inna działalność organizacyjna:

- Przez wiele lat sprawowanie opieki nad dziećmi po leczeniu choroby nowotworowej w trakcie licznych turnusów rehabilitacyjnych w Zakopanem - jako wolontariusz „Fundacji Pomóż Im na Rzecz Dzieci z Chorobami Nowotworowymi i Hospicjum Dla Dzieci”
- Uczestniczenie w akcji „Białystok przeciwko Białaczce” organizowanej przez Fundację DKMS.
- Współpraca z Fundacją „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” w ramach pomocy pacjentom leczonym w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz ich rodzinom.
- Od 2022 roku – funkcja wiceprezesa 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.

Działalność ekspercka

- Promotor pomocniczy w dwóch otwartych przewodach doktorskich (lek. med. Katarzyna Konończuk, lek. med. Magdalena Kamińska).
- Recenzent pracy magisterskiej pt. „Ocena stężenia czynnika wzrostu fibroblastów FGF-23 i α -Klotho u dzieci po przebytej ostrej białaczce limfoblastycznej” (mgr Jakub Poślad).
- Recenzent 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 - ekspert zespołu medycznego w ramach krajowego programu „Opieka ozdrowieńcza” realizowanego przez „Fundację Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” mającego na celu stworzenie w Polsce modelu kompleksowej.
- Prowadzenie zajęć edukacyjnych w białostockich liceach promujących ideę bycia dawcą komórek krwiotwórczych szpiku.
- Prowadzenie wykładów dla studentów, młodych lekarzy oraz pacjentów nt. odległych następstw stosowanego w dzieciństwie leczenia przeciwnowotworowego.

5. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Dr n. med. Eryk Latoch jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (od 2012 – nadal), od 2020 r. i nadal - członek Zarządu Oddziału Białostockiego (funkcja: skarbnik).
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej PTOiHD (od 2016 – nadal).
W ramach PTOiHD - aktywna działalność w Polskiej Pediatrycznej Grupie ds. Odległych Następstw Leczenia Przeciwnowotworowego
- 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).

Recenzowanie prac dla czasopism

Habilitant był recenzentem:

1). Czterech artykułów 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). Pracy magisterskiej pt. „Ocena stężenia czynnika wzrostu fibroblastów FGF-23 i α -Klotho u dzieci po przebytej ostrej białaczce limfoblastycznej” - mgr Jakub Poślad

II. Habilitant był 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.

6. Podsumowanie

Po zapoznaniu się z osiągnięciem naukowym i pozostałym dorobkiem naukowym oraz działalnością dydaktyczną i organizacyjną dr n. med. Eryka Latocha pragnę stwierdzić, że:

- 1) Osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 5 publikacji dotyczących różnych aspektów odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego przeprowadzonego w dzieciństwie ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych stanowi znaczący wkład Habilitanta w rozwój badań nad etiologią tego zagadnienia i możliwością wczesnego wykrywania powikłań nerkowych.
- 2) Habilitant wykazuje dużą aktywność naukową.
- 3) Habilitant posiada odpowiedni dorobek dydaktyczny i organizacyjny.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione przez dr n. med. Eryka Latocha wyniki badań naukowych w cyklu 5 prac w temacie: „**Kliniczne i patofizjologiczne aspekty odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem powikłań nerkowych** przyczynią się do lepszego poznania etiologii późnych powikłań występujących u pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu chorób nowotworowych oraz do poprawy wczesnego rozpoznawania powikłań nerkowych. Habilitant poruszył jeden z najważniejszych problemów współczesnej onkologii dziecięcej, a mianowicie problematykę odległych następstw przebytej w dzieciństwie choroby nowotworowej i jej leczenia zarówno przeciwnowotworowego, jak wspomagającego (między innymi stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych). Obecnie dzięki nowoczesnym metodom diagnozowania i zastosowaniu sukcesywnie doskonalonym skojarzonym sposobom leczenia (chemioterapia standardowa i wysokodawkowana, radioterapia, zabiegi chirurgiczne, immunoterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych oraz terapia wspomagająca), około 80% dzieci i młodzieży z chorobami nowotworowymi uzyskuje wyleczenie. Wraz ze zwiększającą się liczbą wyleczeń i dłuższym czasem obserwacji wzrasta liczba doniesień na temat różnorodnych powikłań związanych zarówno z przebytą chorobą nowotworową, jak i zastosowanym leczeniem. Dziecko wyleczone z nowotworu ma przed sobą 60-70 lat życia i przez długi czas jest narażone na ujawnienie się różnorodnych późnych powikłań, które mogą negatywnie wpłynąć na jakość życia osób wyleczonych w dzieciństwie z chorób nowotworowych. Dlatego dzieci

i młodzież po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej wymagają długotrwałej systematycznej opieki medycznej, kontynuowanej później w dorosłości. Czas trwania obserwacji i rodzaj wykonywanych badań powinien zależeć od sposobu leczenia różnych nowotworów. Przeprowadzone dotychczas liczne badania populacyjne na dużych grupach 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. Z badań przeprowadzonych przez Habilitanta wynika, że 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. 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. 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 wydaje się być konsekwencją zaburzeń procesów fizjologicznych już na poziomie komórkowym wywołanych wcześniejszym leczeniem. Odstęp czasowy pomiędzy uszkodzeniem komórek a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby może wynosić 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. Wpływ wieku, w jakim stosowana była terapia przeciwnowotworowa, a zwłaszcza stosowanie leczenia przeciwnowotworowego we wczesnym dzieciństwie, przy niedostatecznej dojrzałości narządów, na rodzaj i częstość występowania odległych następstw leczenia wiele lat po jego zakończeniu, nadal pozostaje niewyjaśniony. W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej dowodów naukowych potwierdzających hipotezę przedwczesnego starzenia się dzieci i młodych dorosłych po przebyciu 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. Habilitant przeprowadził jako pierwszy na świecie jednocześnie 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 tego pilotowego badania włączono 56 osób (średnia wieku 16.11 [SD 3.98]) lat. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych rówieśników. U dzieci i młodych dorosłych, leczonych w dzieciństwie z powodu ALL, pomimo braku 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. Habilitant szczególną uwagę poświęcił ocenie nefrotoksyczności, która jest jednym z najczęstszych odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego. Przewlekła choroba nerek pojawia się wcześniej niż w ogólnej populacji. Może prowadzić do niewydolności nerek już w młodym wieku i stanowić zagrożenie życia. Przeprowadzone przez Habilitanta badanie wskazuje, że beta-2-mikroglobulina może odgrywać istotną rolę w subklinicznym uszkodzeniu nerek u pacjentów, którzy w dzieciństwie przebyli leczenie przeciwnowotworowe. Konieczne jednak są dalsze badania prospektywne potwierdzające jej przydatność jako nieinwazyjnego biomarkera nefrotoksyczności u ozdowieńców. Na uwagę zasługują również badania oceniające 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 ALL oraz guzów litych. Dr n. med. Eryk Latoch wykazał również, że 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. Stężenia NGAL i KIM-1 w moczu oraz wskaźników NGAL/kreatyniny oraz KIM-1/kreatyniny również mogą wskazywać na wczesne uszkodzenie funkcji nerek w grupie pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz guzów litych i być przydatne w długofalowej ocenie powikłań nerkowych.

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego Habilitant opublikował w ciągu ostatnich 3 lat, a pozostałe prace w latach 2010-2022. W tym samym czasie był zaangażowany w realizację wielu projektów badawczych, co świadczy o tym, że w ostatnich latach wykazuje dużą aktywność naukową w reprezentowanej przez siebie dziedzinie naukowej. Oceniając dorobek naukowy dr n. med. Eryka Latocha należy podkreślić jego ogromną konsekwencję w rozwoju różnorodnych badań dotyczących rozległych zagadnień dotyczących powikłań występujących po zakończeniu leczenia chorób nowotworowych w dzieciństwie.

Reasumując, należy stwierdzić, że przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe dr n. med. Eryka Latocha stanowi o jego znaczącym wkładzie w rozwój badań nad etiologią późnych następstw leczonej w dzieciństwie choroby nowotworowej i możliwości poprawy monitorowania po zakończeniu terapii. We wszystkich pracach cyklu w sposób świadczący o dużej dojrzałości naukowej Habilitanta, został jasno określony cel, odpowiednio dobrane, nowoczesne metody badawcze, które pozwoliły uzyskać interesujące, oryginalne wyniki wnoszące istotny postęp w zakresie badań nad późnymi następstwami leczonej w dzieciństwie choroby nowotworowej. Na podkreślenie zasługuje umiejętność właściwej analizy i przedstawiania wyników badań oraz prowadzenia dyskusji

i formułowania wyważonych wniosków. Pięć prac składających się na osiągnięcie naukowe zostało opublikowanych w okresie 2020-2022, a zatem po nadaniu Habilitantowi stopnia naukowego doktora nauk medycznych w 2016 r. Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich pięciu prac składających się na osiągnięcie naukowe. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach naukowych z IF.

Wybrany przez Habilitanta temat pracy habilitacyjnej jest w pełni uzasadniony i ważny z punktu widzenia klinicysty. Stąd już sam fakt podjęcia przez dr n. med. Eryka Latocha opracowania tego ważnego, trudnego i ciągle niewystarczająco poznanego zagadnienia, nie tylko w naszym kraju, ale również w świecie, oceniam bardzo wysoko. Doświadczenia i wiedza zdobyta przez Habilitanta powinny być inspiracją do kontynuowania badań w podjętym temacie.

W związku z powyższym uważam, że dr n. med. Eryk Latoch spełnia wszystkie wymogi określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.), które powinny spełniać osoby ubiegające się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna i zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Eryka Latocha do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Kraków, 3 sierpnia 2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

