

AUTOREFERAT

dr n. med. Tomasz Dziaman

Katedra Biochemii Klinicznej

Wydział Farmaceutyczny

Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Spis treści

1. Dane osobowe.....	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe.....	4
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	4
4. Wskazanie osiągnięcia.....	4
I. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
II. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	5
III. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.....	15
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	16
I. Analiza bibliometryczna.....	16
A) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania.....	16
B) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS).....	16
C) Liczba cytowań publikacji według bazy Scopus.....	17
D) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS) i Scopus.....	17
II. Wykaz innych opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych.....	17
A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC).....	17
B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie JRC.....	19
III. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.....	20
A) Udział w projektach badawczych międzynarodowych:.....	20
B) Udział w projektach badawczych krajowych.....	20
IV. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną ..	21
V. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej ..	22

A) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.....	22
B) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych.....	26
C) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki.....	26
D) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji	26

1. Imię i nazwisko: Tomasz Dziaman

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

- I. 30 czerwiec 2003 r. - tytuł magistra biotechnologii, Zakład Chemii Fizjologicznej, Akademia Rolnicza w Szczecinie, Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt, kierunek biotechnologia w hodowli zwierząt i ochronie środowiska; tytuł pracy magisterskiej: „*Wpływ wybranych czynników środowiska zewnętrznego na aktywność β -D-fruktofuranozydazy z *Saccharomyces cerevisiae*.*”
- II. 27 czerwiec 2007 r. - stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Lekarski; tytuł rozprawy doktorskiej: „*Badania porównawcze efektów szoku tlenowego u noworodków i niemowląt*”, promotor: prof. dr hab. Ryszard Oliński, recenzenci: prof. dr hab. Barbara Tudek, prof. dr hab. Józef Kędziora.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- I. 1 lipiec 2007 r. – 30 wrzesień 2007 r. - asystent w Katedrze i Zakładzie Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.
- II. Od 1 października 2007 r. - adiunkt w Katedrze Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

I. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Znaczenie stresu oksydacyjnego i wybranych enzymów naprawczych DNA w profilaktyce, diagnostyce oraz leczeniu nowotworów.”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem czterech publikacji w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR) o sumarycznym wskaźniku impact factor (IF) równym 17,351 które łącznie były cytowane 71 razy:

Lista publikacji:	IF	Liczba cytowań
1 Dziaman T , Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Olinski R. <i>Elevated level of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in leukocytes of BRCA1 mutation carriers compared to healthy controls</i> . Int J Cancer. 2009 Nov 1;125(9):2209-13.	4.722	23
2 Dziaman T , Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Wasowicz W, Roszkowski K, Olinski R. <i>Selenium supplementation reduced oxidative DNA damage in adnexectomized BRCA1 mutations carriers</i> . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):2923-8.	4.310	24
3 Dziaman T , Banaszkiewicz Z, Roszkowski K, Gackowski D, Wisniewska E, Rozalski R, Foksinski M, Siomek A, Speina E, Winczura A, Marszalek A, Tudek B, Olinski R. <i>8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients</i> . Int J Cancer. 2014 Jan 15;134(2):376-83.	5.085	12
4 Dziaman T , Ludwiczak H, Ciesla JM, Banaszkiewicz Z, Winczura A, Chmielarczyk M, Wisniewska E, Marszalek A, Tudek B, Olinski R. <i>PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1</i> . PLoS One. 2014 Dec 19;9(12).	3.234	12
Razem:		17.351
		71

Kopie powyższych prac w formacie PDF znajdują się załączniku nr 3 na płycie CD.

Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim w formacie PDF znajdują się załączniku nr 4A na płycie CD.

Wykaz prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu autorskiego w pkt. 4.III oraz w formacie PDF znajdują się załączniku nr 5 na płycie CD.

II. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

„Znaczenie stresu oksydacyjnego i wybranych enzymów naprawczych DNA w profilaktyce, diagnostyce oraz leczeniu nowotworów.”

„...widziane

z wszystkich stron

to znaczy zaledwie

przezute...”

„Studium przedmiotu”

Zbigniew Herbert

Pojęcie „stresu oksydacyjnego” pojawiło się w literaturze naukowej ponad trzy dekady temu i do dziś określane jest jako zaburzenie równowagi pomiędzy tworzeniem się

reaktywnych form tlenu (RFT), a skutecznością mechanizmów chroniących przed skutkami ich działania w żywym organizmie. Przez ten czas bardzo wiele badań wykazało, że taki chronicznie utrzymujący się stan może wynikać zarówno z nadprodukcji wolnych rodników tlenowych, jak i z niedostatecznej wydajności systemów antyoksydacyjnych. Długotrwałe i/lub intensywne generowanie RFT może powodować wiele niekorzystnych zmian zaczynając od nieprawidłowego metabolizmu komórkowego, na apoptozie i nekrozie kończąc. Pewne jest, że reaktywne formy tlenu mogą reagować z wieloma molekułami w żywym organizmie, takimi jak białka, węglowodany, lipidy oraz kwasy nukleinowe, prowadząc do ich uszkodzenia. Uważa się, że najgroźniejsze skutki niosą ze sobą zmiany w DNA, ponieważ w przeciwieństwie do pozostałych biomolekuł nie może ono być zsyntetyzowane całkowicie *de novo*, a skutki utrwalonych zmian mogą mieć różnorodne konsekwencje. Z tego też względu, organizmy w toku ewolucji wykształciły różne metody walki z nadmiarem reaktywnych form tlenu oraz/lub skutkami ich działania. Jednym ze sposobów radzenia sobie z takim niekorzystnym dla komórki stanem jest obecność drobnocząsteczkowych antyoksydantów oraz enzymów antyoksydacyjnych, które mają za zadanie neutralizować powstałe w nadmiarze RFT. Dodatkowo komórki są „zaopatrzone” w różnorakie systemy naprawy DNA, mające na celu zapewnić stabilność genomu i chronić go przed utrwaleniem nieprawidłowości w postaci mutacji. Ze stresem oksydacyjnym wiązanych jest wiele różnorodnych stanów patofizjologicznych, takich jak zaburzenie gospodarki mineralnej organizmu (prace 2, 3, 5 w pkt. 5.II.A oraz 4 w pkt. 5.II.B), skutki niedotlenienia/niedokrwienia (praca 9 w pkt. 5.II.A) oraz choroby neurodegeneracyjne (praca 8 w pkt. 5.II.A), sercowo-naczyniowe, chroniczne stany zapalne (praca 14 w pkt. 5.II.A), czy też nowotwory. W przypadku wielu z nich dokładniejsze zrozumienie zachodzących w organizmie człowieka procesów komplikuje możliwość dziedziczenia predyspozycji do zachorowania. Warto przy tym pamiętać, że nawet osoba obarczona takim „genetycznym” bagażem (będącą w grupie podwyższonego ryzyka) może dożyć późnej starości bez wystąpienia choroby. Przykładem może być chociażby dziedziczny rak piersi i jajnika - HBOC (ang. *Hereditary Breast-Ovarian Cancer*). I tu zaczyna pojawiać się coraz więcej pytań. Czy stosując odpowiednie suplementy diety można wpłynąć na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka lub zapobiec tej chorobie? Wydaje się, że w pewnym stopniu tak. Czy można i w jaki sposób, przewidzieć nawrót choroby? Jak w pełni skutecznie leczyć dany nowotwór? I wreszcie, czy powyższe schorzenia są wynikiem czy też przyczyną stresu oksydacyjnego? Na te pytania wciąż nie ma jednoznacznej odpowiedzi.

Należy pamiętać, że w komórce podlegającej podziałom nienaprawione uszkodzenia kumulują się, a po dwóch rundach replikacyjnych mogą one skutkować utrwalonymi mutacjami punktowymi. Tak też dzieje się w przypadku uważanej za marker stresu oksydacyjnego 8-oksy-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny (8-oksydG), której obecność w DNA może prowadzić do transwersji G-T. Powstaje ona pod wpływem działania RFT m.in. tlenu singletowego ($^1\text{O}_2$), lub rodnika hydroksylowego ($\cdot\text{OH}$). W materiale genetycznym każdej komórki jest pewna stała, charakterystyczna dla różnych komórek i tkanek, pula oksydacyjnie zmodyfikowanej guaniny. Za usunięcie z DNA tego uszkodzenia odpowiada przede wszystkim system naprawy BER (ang. *Base Excision Repair*), a głównym enzymem usuwającym to uszkodzenie jest glikozylaza 8-oksyguaniny (OGG1 - 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1). W wyniku działania tego białka wycinana jest sama zasada 8-oksyguanina (8-oksyGua), która następnie wydalana jest w stanie niezmienionym wraz z moczem. Trafia tam również 8-oksydG, będąca produktem działania enzymów zapobiegających wbudowaniu zmodyfikowanej zasady do DNA. Przykładem może być pirofosfohydrolaza 8-oksydGTP (NUDT1; MTH1), która chroni pulę wolnych nukleotydów poprzez hydrolizę oksydacyjnie uszkodzonego trifosfodeoksynukleozydu do 8-oksydGMP (5'-monofosforan 8-oksy-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny), ten następnie jest degradowany do 8-oksydG. Innymi, prawdopodobnymi źródłami wydalonego do moczu uszkodzonego nukleozydu mogą też być: naprawa przez wycinanie nukleotydów (NER – ang. *Nucleotide Excision Repair*) oraz udział niektórych endonukleaz. Uważa się, że ilość 8-oksyGua i 8-oksydG w moczu jest najbardziej czułym markerem stresu oksydacyjnego na poziomie całego organizmu, a jednocześnie nieinwazyjnym sposobem szacowania stopnia uszkodzeń i naprawy DNA. Ponadto często wykonuje się (ze względu na łatwy dostęp) analizę ilości 8-oksydG w DNA leukocytów, które przez wielu badaczy traktowane są jako „tkanka zastępcza” (surogatyczna) dla oceny stresu oksydacyjnego na poziomie całego organizmu. To w połączeniu z ilościową analizą modyfikacji w moczu pozwala na pełniejsze zrozumienie procesów zachodzących w organizmie podczas stresu oksydacyjnego.

Pomimo dość dobrze wyjaśnionej i udowodnionej roli wielu enzymów (takich jak OGG1, MTH1, APE1) biorących udział w naprawie DNA lub zapobiegających wbudowaniu uszkodzonych zasad (m.in. praca 9 w pkt. 5.II.A), ilość informacji odnośnie powiązań pomiędzy stresem oksydacyjnym, a innymi białkami naprawczymi była wciąż niewystarczająca. Dobrym modelem na sprawdzenie takiej zależności są organizmy obciążone mutacją genu kodującego dane białko naprawcze, która upośledza jego funkcjonowanie. BRCA1 (ang. *BReast CAncer 1*) jest przykładem białka biorącego udział w

naprawie podwójnych pęknięć nici DNA (DSB – ang. *double strand breaks*) i ściśle związanego z naturalnym procesem rekombinacji homologicznej (HR – ang. *homologous recombination*). Ponadto, wpływa ono na regulację ekspresji i funkcji innych białek naprawczych oraz czynników związanych z działaniem punktów kontrolnych cyklu komórkowego. Jego uszkodzenia, wywołane między innymi mutacjami, istotnie zwiększają ryzyko powstania nowotworu, głównie piersi lub jajnika u kobiet (odpowiednio o 80% lub 40%). Natomiast badania na hodowlach komórkowych wskazywały, że komórki o zaburzonej aktywności tego białka supresorowego są nadwrażliwe na H_2O_2 oraz promieniowanie jonizujące. Dużo częściej obserwowano w takich komórkach, obecność aberracji chromosomalnych i nieprawidłowości w naprawie oksydacyjnych uszkodzeń DNA.

W celu zweryfikowania niektórych z tych doniesień pojawił się pomysł, aby po raz pierwszy przeprowadzić badania nad związkiem pomiędzy stresem oksydacyjnym a rolą białka BRCA1 w nowotworzeniu u ludzi. W projekcie wzięły udział zarówno ochotniczki zdrowe (obarczone mutacją tego genu lub nieobarczone), jak i chore na nowotwór piersi, u których stwierdzono następujące mutacje *BRCA1*: 5382insC (ekson 20, kodon 1756), C61G (ekson 5, kodon 61) oraz 4153delA (ekson 11, kodon 1345). Wyniki badań przeprowadzonych przez nasz zespół wykazały istotną różnicę w poziomie 8-oksydG w leukocytarnym DNA pomiędzy grupą kontrolną kobiet ($4.13/10^6$ dG), a nosicielkami mutacji - zarówno zdrowymi ($4.87/10^6$ dG), jak i chorymi ($6.35/10^6$ dG). Co prawda analiza poziomów 8-oksyoGuo wydalanej z moczem w poszczególnych grupach pacjentek nie wykazała statystycznie istotnych różnic, jednak już w przypadku 8-oksydG były one zauważalne. Przeciętne ilości tego uszkodzenia w moczu chorych pacjentek były dużo wyższe (1.74 nmol/mmol kreatyniny; IQR: 1.26–2.20) niż u zdrowych nosicielek mutacji genu *BRCA1* (1.28 nmol/mmol kreatyniny; IQR: 0.9–1.71, $p = 0.005$). Raczej mało prawdopodobnym jest, aby jedynie nasilony stres oksydacyjny był odpowiedzialny za akumulację 8-oksydG w komórkowym DNA u nosicielek mutacji *BRCA1* bez objawów choroby nowotworowej. Obserwowany podwyższony poziom mógł wynikać z nieprawidłowej naprawy DNA, tym bardziej że podstawowy poziom 8-oksydG w komórkowym DNA reprezentuje delikatną równowagę pomiędzy jej powstawaniem a usuwaniem. Uzyskane wyniki dały podstawę, aby sądzić, że **mutacje genu *BRCA1*, skutkujące upośledzeniem aktywności tego białka, mogą wpływać na kumulację 8-oksydG w komórkowym DNA. To z kolei może być czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie/rozwój nowotworów u kobiet (#1).**

Nasze wcześniejsze analizy (prace 4, 10 w pkt. 5.II.A) wykazały odwrotne korelacje pomiędzy ilością oksydacyjnych uszkodzeń DNA, a stężeniami antyoksydantów w osoczu.

Wskazywały one wówczas na istotną rolę witaminy A, co potwierdziły również wyniki prezentowane w niniejszym opracowaniu. Ze wszystkich analizowanych antyoksydantów, tylko poziom retinolu wykazywał istotnie wyższy poziom u zdrowych pacjentek z grupy kontrolnej w odniesieniu do chorych nosicielek mutacji *BRCA1*. Stąd też wniosek, że prawdopodobnie **należałoby wzbogacić dietę nosicielek mutacji tego genu o dodatkowe ilości witaminy A, aby zmniejszyć ryzyko powstawania raka lub spowolnić jego rozwój (#1)**. Jednak wiele danych literaturowych wskazuje, że farmakologiczne uzupełnianie niedoborów może nie przynosić oczekiwanych rezultatów. Możliwe, że inne składniki pożywienia takie jak flawonoidy czy antocyjany, które towarzyszą witaminie A w diecie bogatej w owoce i warzywa, są częściowo odpowiedzialne za obserwowany efekt (praca 1 w pkt. 5.II.B). Jak się okazuje, właściwa suplementacja może mieć bardzo istotny wpływ nie tylko na ograniczenie poziomu nasilenia stresu oksydacyjnego, ale również na powstawanie i rozwój samego nowotworu. Stąd też, w powyższym eksperymencie wzięły udział również ochotniczki przyjmujące doustnie 300 µg selenu dziennie (preparat miał formę rozpuszczonej soli Na_2SeO_3 w 30% roztworze etanolu). Wiele badań klinicznych wskazywało na właściwości antynowotworowe tego pierwiastka. Podwyższony poziom selenu może dodatkowo wpływać na zdolności naprawcze DNA u ludzi, przez co redukuje on ryzyko wystąpienia raka. Od dawna też wiadomo, że selen może być zaangażowany w hamowanie stresu oksydacyjnego jako „zmiatacz” wolnych rodników. Jest on też niezbędny do właściwego funkcjonowania niektórych enzymów antyoksydacyjnych.

W celu określenia, czy suplementacja selenem może mieć korzystny wpływ na ograniczenie stresu oksydacyjnego/ilości uszkodzeń DNA u nosicielek mutacji genu *BRCA1*, oznaczyliśmy nie tylko poziom komórkowej 8-oksydG oraz wydalonych z moczem 8-oksyoGua i 8-oksydG, ale również stężenia antyoksydantów w osoczu. W badaniach wzięły również udział pacjentki po zabiegu adnektomii, zarówno zdrowe nosicielki mutacji, jak i z rozpoznaniem wcześniej nowotworem piersi. Warto tutaj zwrócić uwagę na ciekawą obserwację, że u kobiet, które nie poddały się adnektomii występował niższy poziom tego pierwiastka w porównaniu do pacjentek po zabiegu usunięcia przydatków. Niestety, ze względu na małą liczbę przypadków różnice te nie były istotne statystycznie. Te zależności można częściowo wytłumaczyć niedoborem estrogenu związanym z adnektomią - istnieje wiele dowodów, że metabolity estrogenu mogą mieć istotny wpływ na powstawanie i rozwój nowotworów piersi. Wcześniej wykazano, że 4-hydroksyestradiol i jego pochodne są zaangażowane w powstawanie oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Dlatego też, **adnektomia może mieć wpływ na redukcję stresu oksydacyjnego lub oksydacyjnych uszkodzeń DNA**

(#2). Ponadto okazało się, że w grupie suplementowanych nosicielek mutacji bez objawów nowotworu, które poddały się profilaktycznej adneksktomii, poziom 8-oksydG w leukocytarnym DNA ($4,67 \text{ 8-oksydG}/10^6 \text{dG}$) znacząco spadł w porównaniu do kobiet, które **nie** poddały się zabiegowi ($5,34 \text{ 8-oksydG}/10^6 \text{dG}$). Jednocześnie w tej samej grupie zaobserwowaliśmy wzrost ilości wydalanej 8-oksyoGuo ($7.75 \text{ nmol}/\text{mmol}$ kreatyniny), będącej produktem naprawy BER, w którą zaangażowana jest glikozylaza hOGG1. Dlatego też, możliwe że **suplementacja pacjentów selenem wpływa na wzrost aktywności enzymów naprawczych ścieżki BER, co z kolei skutkuje redukcją oksydacyjnych uszkodzeń w DNA (#2).** Wszystkie powyższe wyniki potwierdzały, że **zaburzenia aktywności białka BRCA1 powodują nagromadzenie się oksydacyjnych uszkodzeń w DNA komórkowym, mogących istotnie przyczynić się do rozwoju nowotworu (#1, #2).** Warto też zauważyć, że w grupie suplementowanych zdrowych pacjentek z usuniętymi przydatkami obserwowaliśmy mniej przypadków występowania nowotworów - to sugeruje, że **ryzyko powstania nowotworu u kobiet z mutacją BRCA1 można ograniczyć poprzez suplementację selenem i przeprowadzenie profilaktycznej adneksktomii (#2).**

Leczenie nowotworów wiąże się często z dużym obciążeniem organizmu pacjenta, co wynika z wysokiej inwazyjności stosowanych terapii. Poza chirurgiczną ingerencją najczęściej stosuje się radioterapię lub/i chemioterapeutyki, co nie jest obojętne dla organizmu i może wywoływać różne skutki uboczne. We wcześniej przeprowadzanych badaniach odnotowaliśmy istotny wzrost poziomu 8-oksyoGua i 8-oksydG w moczu po 24 godzinach od dożylnego podania cisplatyny, (praca 13 w pkt. 5.II.A) To tylko potwierdziło wcześniejsze doniesienia o jej cytotoksyczności i istotnym wpływie na wzmożenie stresu oksydacyjnego. Z kolei w przypadku zastosowania radioterapii u chorych na nowotwory głowy i szyi zauważyliśmy wzrost ilości wydalanej z moczem 8-oksydG, jak również jej kumulację w leukocytarnym DNA (praca 6 w pkt. 5.II.A). Uzyskane wyniki wskazywały również na istotną rolę białka OGG1 w usuwaniu 8-oksyoGuaniny z komórkowego DNA i wzrost poziomu jej wydalania z moczem.

Wraz z coraz częściej pojawiającymi się doniesieniami o skuteczności stosowania inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 (PARP-1) w leczeniu nowotworów piersi u nosicielek mutacji genu BRCA1, nasza uwaga skupiła się właśnie na tym enzymie. PARP-1 należy do rodziny enzymów mających zdolność do modyfikowania właściwości funkcjonalnych białek naprawczych, równocześnie samo bierze też udział w naprawie typu BER. Odgrywa ono istotną rolę w detekcji jednoniczowych pęknięć DNA, co pozwala utrzymać stabilność genomu. Ponadto wykazano, że ten enzym naprawczy aktywowany jest

również w odpowiedzi na zwiększenie częstości powstawania oksydacyjnie zmodyfikowanych nukleotydów w DNA, a jego inhibicja/brak wpływa na akumulację uszkodzeń DNA. To z kolei prowadzi do dwuniciowych pęknięć, co bezpośrednio przyczynia się do śmierci komórek. W zmienionych nowotworowo tkankach, w szczególności piersi, jajnika czy trzonu macicy, zaobserwowano nadekspresję tego enzymu. Wykazano również, że komórki obarczone mutacjami genów *BRCA1/2*, kodującego białko odpowiedzialne za naprawę DSB, wykazują wyjątkową wrażliwość na upośledzenie funkcjonalności białka PARP-1 - zablokowanie jego aktywności może być letalne dla komórek raka piersi. W świetle ówczesnych doniesień postanowiliśmy sprawdzić, jaką rolę może odgrywać białko PARP-1 w nowotworze innym niż rak piersi lub jajnika.

Pomimo coraz większej wiedzy o molekularnych przyczynach nowotworzenia i coraz doskonalszych metodach walki z rakiem, nadal nie jesteśmy jednak w stanie wyeliminować w 100% nawrotów tej choroby, co często wiąże się ze zgonem pacjenta. Wciąż nie potrafimy w pełni odpowiedzieć na wiele pytań. Co sprawia, że u jednych pacjentów stosowane terapie są w pełni skuteczne, a u innych nie? Jaką rolę pełni stres oksydacyjny? Czy można przewidzieć ryzyko nawrotu choroby? Jakie jest prawdopodobieństwo przeżycia po zastosowanych procedurach leczniczych? W świetle tych pytań podjęliśmy się próby poszukania biomarkerów przydatnych w określeniu ryzyka powtórnego zachorowania na raka, które mogłyby wspomóc system oceny zaawansowania anatomicznego choroby (tzw. „staging”). Celem naszych badań było również określenie interakcji pomiędzy wybranymi białkami naprawczymi, a polimerazą poli(ADP-rybozy)-1. Dlatego wykonaliśmy pionierską, wielowymiarową analizę obejmującą zarówno zbadanie stężeń antyoksydantów we krwi, ilości 8-oksydG w komórkowym DNA, 8-oksyoGua i jej nukleozydu w moczu, jak i poziomów ekspresji genów *OGG1*, *APE1*, *MTH1*, *ANPG*, *TDG* i *PARP-1*, których produkty białkowe uczestniczą w usuwaniu oksydacyjnych modyfikacji lub naprawie DNA. Dysponując odpowiednim „biobankiem” oraz prowadząc okresowe badania kontrolne poszczególnych pacjentów chorych wcześniej na raka jelita (CRC – ang. *ColoRectal Carcinoma*), byłem w stanie wykonać analizę prawdopodobieństwa przeżycia (OSP₆₀ – ang. *Overall Survival Probability*) po 5 latach od rozpoznania choroby. Do powyższej analizy zakwalifikowanych zostało 89 chorych na nowotwór jelita. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: pierwszą z niskimi poziomami (pomiędzy najniższą wartością a medianą) badanych parametrów, drugą z wysokimi wartościami (wartości równe medianie i wyższe). Okazało się, że tylko niektóre z badanych czynników okazały się być znaczącymi prognostykami. Pierwszym ciekawym spostrzeżeniem był fakt, że **w przypadku raka jelita**

wysoki poziom ekspresji białka PARP-1 zarówno w tkance niezmienionej, jak i nowotworowej nie miał większego wpływu na przeżywalność pacjentów ($OSP_{60}=54\%$ vs. 66% ; $p=0.13$) (#3).

Większą przeżywalnością charakteryzowała się grupa pacjentów z wyższym niż 277.8 mM stężeniem kwasu moczowego we krwi ($OSP_{60}=66\%$ vs 40% , $p=0.006$). W pewnym stopniu to nie powinno dziwić, jest on jednym z głównych antyoksydantów we krwi. Ponadto udowodniono wcześniej, że umierające komórki nowotworowe uwalniają ten związek. Wygląda więc na to, że **wysokie stężenie kwasu moczowego w osoczu może być dobrym wskaźnikiem zdolności organizmu do usuwania komórek rakowych (#3)**. Pamiętać jednak należy, że zbyt wysokie stężenie (powyżej 420 mM) może wywoływać stan zapalny, co wiąże się ze stresem oksydacyjnym. Bardzo dobre prognozy obserwowano również u osób z mniejszą ilością wydalonych z moczem 8-oksyGua (poniżej 10.12 nmol/mmol kreatyniny, $OSP_{60}=77\%$ vs. 52% ; $p=0.01$) i 8-oksydG (poniżej 1.78 nmol/mmol kreatyniny) lub niższym poziomem ekspresji mRNA białka OGG1 w tkankach niezmienionych nowotworowo ($OSP_{60}=74\%$ vs. 47% ; $p<0.05$). Spośród badanych parametrów na uwagę zasługiwał również związek pomiędzy przeżywalnością pacjentów, a obniżonym poziomem 8-oksydG w DNA tkanek zmienionych nowotworowo (poniżej 4.32 8-oksydG/ 10^6 dG - $OSP_{60}=69\%$ vs. 47% , $p<0.05$) i leukocytów - te były na skraju istotności statystycznej (poniżej 6.31 8-oksydG/ 10^6 dG - $OSP_{60}=73\%$ vs. 57% ; $p=0.055$). Co prawda w doniesieniach naukowych jest wiele niespójności co do przydatności oznaczeń oksydacyjnych uszkodzeń DNA jako czynnika prognostycznego, wiąże się to jednak często z niedoskonałością użytych metod (np. immunochemicznych), jak również charakteru nowotworu. W przypadku raka piersi niski poziom 8-oksydG i brak aktywności OGG1 dawał słabe szanse przeżycia, podczas gdy u chorych na raka jelita, nerki i płuc podobne prognozy występowały przy wysokim poziomie 8-oksydG. Wyniki uzyskane przez nas potwierdziły, że **niski poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA u pacjentów z nowotworem jelita może wpływać na ich wyższą przeżywalność (#3)**. Ciekawa była też podobna zależność dotycząca niskiej ekspresji genu *OGG1* w tkance marginalnej potwierdzająca wcześniejsze spostrzeżenia, że brak lub niski poziom ekspresji *OGG1* w tkance może chronić przed stanem zapalnym i mutacjami. Sprawdziliśmy również, czy klasyfikacja kliniczna (TNM staging system) ma przełożenie na późniejszą przeżywalność, zgodnie z przewidywaniami - miała. Jednak nie udało nam się znaleźć żadnej korelacji pomiędzy nią, a badanymi przez nas innymi parametrami. Próbuując wzmocnić analizy prognostyczne postanowiłem wykonać analizę dwu- lub trzyczynnikową przeżycia skorelowanych ze sobą parametrów. Dodatkowym celem było również znalezienie

jak najmniej inwazyjnej metody, która mogłaby wspomóc lub nawet zastąpić dotychczasowe próby określenia prawdopodobieństwa przeżycia u chorych na nowotwór jelita na podstawie tradycyjnego „staging’u”, opartego na TNM. Okazało się, że połączenie niektórych analizowanych parametrów wzmocniło statystycznie analizy prognostyczne. W ten sposób wykazałem, że **najniższą śmiertelność po 5 latach od zabiegu obserwuje się u pacjentów z niskim poziomem 8-oksydG w leukocytach w połączeniu z niskim poziomem wydalanego z moczem 8-oksyGua lub z wysokim poziomem kwasu moczowego w osoczu (#3).** Uzyskane przez nas wyniki wykazały, że **zestawienie kwasu moczowego z 8-oksyGua i 8-oksydG (jako wskaźników przeżycia u pacjentów z CRC) reprezentuje dynamiczną równowagę pomiędzy ilością powstających oksydacyjnych uszkodzeń DNA, a stopniem ich naprawy w badanych przez nas tkankach jelita (#3).** Na wyjątkową uwagę zasługuje fakt, że **analiza powyższych parametrów jest stosunkowo mało inwazyjna dla pacjenta, przez co może w istotny sposób wesprzeć konwencjonalne procedury związane z oceną histopatologiczną. Połączenie tych analiz może istotnie pomóc w lepszym wyborze terapii przeciwnowotworowej, a co za tym idzie zwiększyć szanse przeżycia pacjenta (#3).**

Uzyskane wyniki skłoniły mnie do dokładniejszego przyjrzenia się białkom OGG1 i PARP-1 oraz poszukiwania możliwego związku polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 ze stresem oksydacyjnym. Wiadomym jest, że oba enzymy pełnią istotną rolę w naprawie DNA. Jednocześnie mogą one brać udział w rozwoju raka regulując ekspresję tzw. genów krytycznych, do których należy m.in. *c-MYC*. PARP-1 stymuluje transkrypcję tego genu, zaś OGG1 wpływa na ekspresję genów regulowanych przez samo białko *c-MYC*. Wydawało się logicznym, że ekspresja obu badanych białek naprawczych powinna być powiązana. Prawdopodobnie obserwowany na tym etapie badań brak istotnych zależności pomiędzy nimi wynikał z ograniczonej grupy pacjentów. Dlatego też powiększyliśmy nasz „biobank” o nowych ochotników, dzięki czemu badania objęły 138 zdrowych ochotników oraz 137 pacjentów z rozpoznaną adenomą (AD – ang. *adenoma*) i 169 chorych na raka jelita (CRC), u których oznaczono zarówno stężenia 8-oksydG w DNA leukocytów i tkanek, jak również poziomy ekspresji mRNA oraz białek PARP-1 i OGG1. W badaniach wykorzystałem również wcześniej wykonaną analizę polimorfizmu białka OGG1 (praca 4 w pkt. 5.II.A). Nasze analizy wykonane na większych liczebnie grupach wykazały, że poziom białek OGG1 i PARP-1 jest dużo wyższy w chorej tkance niż w normalnej, przy czym różnice te były dużo wyraźniejsze (nawet dziesięciokrotne) w przypadku polimerazy poli(ADP-rybozy)-1. Podobne różnice (choć nie tak duże) zauważyłem wykonując ocenę poziomów mRNA tych

enzymów naprawczych w tkankach. To wskazywało, że **analiza ekspresji mRNA PARP-1 jest lepszym wskaźnikiem stopnia rozwoju raka jelita niż OGG1 (#4)**. Przy okazji odnotowałem wysokie korelacje pomiędzy ekspresją mRNA obu genów we wszystkich badanych próbkach: w leukocytach zdrowych osób ($r=0.7829$), pacjentów AD ($r=0.8139$) i CRC ($r=0.6772$), jak również w tkankach marginalnej, nowotworowej i polipach (odpowiednio $r=0.6067$, $r=0.3942$, $r=0.6569$). To wskazywało, że **zarówno OGG1, jak i PARP-1 mogą być kontrolowane przez podobne (jeśli nie te same) czynniki mające wpływ na ich transkrypcję (#4)**. Wcześniej wielokrotnie wykazywaliśmy, że rozwojowi raka jelita towarzyszy zwiększony stres oksydacyjny. Wykonana przeze mnie analiza ilościowa 8-oksydG w leukocytach i tkankach jelita wykazała jednak, że poziom 8-oksydG w DNA izolowanym z tkanki nowotworowej w porównaniu do leukocytów tych samych pacjentów jest niższy o prawie 50%. Możliwe, że **zwiększona ekspresja badanych białek w tkance nowotworowej była odpowiedzią na stres oksydacyjny, mającą na celu efektywniejsze usuwanie 8-oksydG z DNA (#4)**.

Bardzo ciekawa okazała się analiza zależności pomiędzy polimorfizmem OGG1 a poziomem białka PARP-1. Niektóre z wcześniejszych doniesień sugerowały, że u pacjentów z genotypem Cys/Cys w pozycji 326 białka OGG1 występuje większe ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów np. płuc czy prostaty. Nasze poprzednie badania również wykazały częstsze występowanie tej zmiany w genotypie u pacjentów z rakiem płuc i jelita (praca 4 w pkt. 5.II.A), a także dodatkowo mniejszą wydajność w usuwaniu 8-oksydG u pacjentów z wariantem Cys/Cys, niż u Ser/Ser lub heterozygot, przy jednoczesnym wyższym poziomie ekspresji mRNA genu OGG1 w porównaniu do pacjentów z typem dzikim enzymu. Przeprowadzone analizy (#4) wykazały też, że u pacjentów z genotypem Cys/Cys OGG1 obserwuje się dużo wyższy poziom białka PARP-1 w porównaniu do tych z genotypem Ser/Cys lub Ser/Ser. To może wskazywać, że **komórki nowotworowe z polimorficznym (homozygoty) OGG1 Cys/Cys angażują więcej polimerazy poli(ADP-rybozy)-1, która jest niezbędna do usuwania 8-oksydG**. To sugeruje, że **polimorfizm 326 Ser/Cys białka OGG1 może być czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju niektórych rodzajów nowotworów, np. jelita (#4)**. Uzyskane wyniki mogą mieć istotne konsekwencje kliniczne, ponieważ **pacjenci z obniżoną aktywnością OGG1, wynikającą np. z polimorfizmu genu kodującego to białko, mogą być bardziej wrażliwi na leczenie inhibitorami PARP-1 (#4)**.

WNIOSKI KOŃCOWE:

Niewątpliwie wzmożony stres oksydacyjny towarzyszy wielu stanom chorobowym, w tym również nowotworom. Wciąż nie ma pewności, czy jest on przyczyną czy też (a może również) skutkiem choroby. Pewne jest jednak, że pełni on rolę czynnika odpowiedzialnego za mutagenezę i może modulować ekspresję genów wielu białek. Defekty w aktywności/strukturze niektórych enzymów naprawczych DNA (BRCA1, OGG1) mogą w istotny sposób przyczyniać się do zwiększenia ryzyka powstania nowotworu, między innymi poprzez zaburzoną interakcję z innymi białkami (np. PARP-1) lub/i kumulację oksydacyjnych uszkodzeń w DNA. Na skuteczność leczenia lub zmniejszenie prawdopodobieństwa zachorowania może mieć wpływ odpowiednia suplementacja (np. selenem, witaminą A). Istotną rolę w ograniczeniu ryzyka wystąpienia choroby może też mieć profilaktyczne wykonanie odpowiednich zabiegów (adneksektomia w przypadku mutacji BRCA1).

Przy wyborze odpowiedniej terapii przeciwnowotworowej, a także w próbach określenia szans przeżycia pacjentów, bardzo przydatne może być połączenie konwencjonalnych procedur ze stosunkowo mało inwazyjnymi dla pacjenta analizami stężeń oksydacyjnych uszkodzeń DNA w moczu i leukocytach oraz drobnocząsteczkowych antyoksydantów (np. kwas moczowy) w osoczu.

III. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego¹:

1. **Dziaman T**, Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Olinski R. *Elevated level of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in leukocytes of BRCA1 mutation carriers compared to healthy controls*. Int J Cancer. 2009 Nov 1;125(9):2209-13.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań i w oznaczeniach ilościowych 8-oksylGua i 8-oksylG w moczu oraz 8-oksylG w DNA leukocytarnym, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 65%.

2. **Dziaman T**, Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Wasowicz W, Roszkowski K, Olinski R. *Selenium supplementation reduced oxidative DNA damage in adnexectomized BRCA1 mutations carriers*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):2923-8.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, w oznaczeniach ilościowych 8-oksylGua i 8-oksylG w moczu oraz 8-oksylG w DNA leukocytarnym, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji graficznej wyników,

¹ Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim w załączniku nr 4A.

udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 60%.

- 3. Dziaman T, Banaszkiewicz Z, Roszkowski K, Gackowski D, Wisniewska E, Rozalski R, Foksinski M, Siomek A, Speina E, Winczura A, Marszałek A, Tudek B, Olinski R.** *8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients.* Int J Cancer. 2014 Jan 15;134(2):376-83.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA oraz 8-oksydG i 8-oksyoGua w moczu, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji graficznej wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 35%.

- 4. Dziaman T, Ludwiczak H, Ciesla JM, Banaszkiewicz Z, Winczura A, Chmielarczyk M, Wisniewska E, Marszałek A, Tudek B, Olinski R.** *PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1.* PLoS One. 2014 Dec 19;9(12).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, w tym prezentacji graficznej, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 40%.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Mój dorobek naukowy obejmuje 21 prac w czasopismach polskich i zagranicznych, w tym 17 prac oryginalnych oraz 4 poglądowych, a także rozdział w jednej monografii. Sumaryczny impact factor czasopism w których opublikowano prace według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z datą opublikowania wynosi 71.829. Łączna wartość punktacji KBN/MNiSW za lata 2004-2018 wynosi 491.00. Liczba cytowań publikacji wynosi 586 (bez autocytowań – 563), a indeks Hirscha na podstawie bazy Web of Science (WoS) wynosi 14. Natomiast według bazy Scopus liczba cytowań wynosi 604 (bez autocytowań – 581), a index Hirscha – 15.²

I. Analiza bibliometryczna

A) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania:

- całkowity IF czasopism, w których opublikowano prace:	71.829
- IF czasopism po doktoracie (od 2007r.):	50.002

B) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):

- wszystkie publikacje	586
- bez autocytowań	563
- publikacje po doktoracie (od 2007r.)	341
- bez autocytowań	334

² Szczegółowa analiza bibliometryczna znajduje się w formacie pdf na płycie CD w załączniku nr 5.

C) Liczba cytowań publikacji według bazy Scopus:

- wszystkie publikacje	604
- bez autocytowań	581
- publikacje po doktoracie (od 2007r.)	344
- bez autocytowań	338

D) Indeks Hirscha

- według bazy Web of Science (WoS):	14
- według bazy Scopus:	15

II. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt. 4.I.) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych**A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)³:**

1. Tomasz Dziaman T, Gackowski D, Guz J, Linowiecka K, Bodnar M, Starczak M, Zarakowska E, Modrzejewska M, Szpila A, Szpotan J, Gawroński M, Łabejszo A, Liebert A, Banaszkiewicz Z, Kłopocka M, Foksiński M, Marszałek A, Oliński R. *Characteristic profiles of DNA epigenetic modifications in colon cancer and its predisposing conditions: benign adenomas and inflammatory bowel disease*. Clin. Epigenet. 2018 : Vol. 10, nr 72, s. 1-11.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w przeprowadzeniu badań, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, w tym prezentacji graficznej oraz udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 40%.
2. Starzyński RR, Canonne-Hergaux F, Lenartowicz M, Krzeptowski W, Willemetz A, Styś A, Bierła J, Pietrzak P, Dziaman T, Lipiński P. *Ferroportin expression in haem oxygenase 1-deficient mice*. Biochem J. 2013 Jan 1;449(1):69-78.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA myszy, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji. Mój udział szacuję na 15%.
3. Lipinski P, Starzyński RR, Canonne-Hergaux F, Tudek B, Oliński R, Kowalczyk P, Dziaman T, Thibaudau O, Gralak MA, Smuda E, Woliński J, Usińska A, Zabielski R. *Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs*. Am J Pathol. 2010 Sep;177(3):1233-43.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA prosiąt, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji. Mój udział szacuję na 15%.
4. Obtulowicz T, Swoboda M, Speina E, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Janik J, Janowska B, Ciesla JM, Jawien A, Banaszkiewicz Z, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Oliński R, Tudek B. *Oxidative stress and 8-oxoguanine repair are*

³ Kopie wszystkich prac w formacie pdf na płycie CD w załączniku 6A.

enhanced in colon adenoma and carcinoma patients. Mutagenesis. 2010 Sep;25(5):463-71.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA pacjentów, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji. Mój udział szacuję na 15%.

5. Langie SA, Kowalczyk P, Tudek B, Zabielski R, Dziaman T, Oliński R, van Schooten FJ, Godschalk RW. *The effect of oxidative stress on nucleotide-excision repair in colon tissue of newborn piglets. Mutat Res. 2010 Jan;695(1-2):75-80. Epub 2009 Dec 16*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA prosiąt, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji. Mój udział szacuję na 15%.

6. Roszkowski K, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Siomek A, Guz J, Szpila A, Foksinski M, Olinski R. *Small field radiotherapy of head and neck cancer patients is responsible for oxidatively damaged DNA/oxidative stress on the level of a whole organism. Int J Cancer. 2008 Oct 15;123(8):1964-7.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksyoGua i 8-oksydG w moczu, udziale w przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.

7. Guz J, Foksinski M, Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Szpila A, Olinski R. *The relationship between 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. Mutat Res. 2008 Apr 2;640(1-2):170-3. Epub 2008 Jan 9.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, udziale w przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 10%.

8. Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Dziaman T, Nicpon K, Klimarczyk M, Araszkiewicz A, Olinski R. *Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. J Neurol Sci. 2008 Mar 15;266(1-2):57-62. Epub 2007 Sep 20.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.

9. Dziaman T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szulczynski J, Zabielski R, Olinski R. *Urinary excretion rates of 8-oxoGua and 8-oxodG and antioxidant vitamins level as a measure of oxidative status in healthy, full-term newborns. Free Radic Res. 2007 Sep;41(9):997-1004.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji merytorycznej i logistycznej projektu, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksyoGua i 8-oksydG w moczu oraz 8-oksydG w DNA leukocytarnym, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji graficznej wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 65%.

10. Foksinski M, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Guz J, Szpila A, Dziaman T, Olinski R. *Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans*. Eur J Nutr. 2007 Apr;46(3):174-80. Epub 2007 Jan 30.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksylGua i 8-oksylG w moczu. Mój udział szacuję na 10%.
11. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Tudek B. *Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases*. Acta Biochim Pol. 2007;54(1):11-26. Epub 2007 Jan 9. Review.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.
12. Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Szpila A, Guz J, Olinski R. *Higher leukocyte 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine and lower plasma ascorbate in aging humans?* Antioxid Redox Signal. 2007 Jan;9(1):143-50.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksylG w DNA, wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksylGua i 8-oksylG w moczu. Mój udział szacuję na 15%.
13. Siomek A, Tujakowski J, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Dziaman T, Roszkowski K, Olinski R. *Severe oxidatively damaged DNA after cisplatin treatment of cancer patients*. Int J Cancer. 2006 Nov 1;119(9):2228-30.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksylG w DNA, wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksylGua i 8-oksylG w moczu. Mój udział szacuję na 10%.
14. Siomek A, Rytarowska A, Szaflarska-Poplawska A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Czerwionka-Szaflarska M, Olinski R. *Helicobacter pylori infection is associated with oxidatively damaged DNA in human leukocytes and decreased level of urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanine. Carcinogenesis*. 2006 Mar;27(3):405-8. Epub 2005 Oct 11.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji leukocytów z krwi obwodowej oraz komórkowego DNA, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksylG w DNA. Mój udział szacuję na 5%.

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt. 5 II A⁴:

1. Guz J, Dziaman T, Szpila A. *[Do antioxidant vitamins influence carcinogenesis?]* Postepy Hig Med Dosw (Online). 2007;61:185-98. Review. Polish.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 30%.

⁴ Kopie wszystkich prac w formacie pdf na płycie CD w załączniku 6B.

2. Lipiński P., Starzyński R.R., Gralak M.A., Smuda E., Oliński R., Tudek B., Dziaman T., Kowalczyk P., Usińska A., Zabielski R. *Niedokrwistość u prosiąt na tle niedoboru żelaza – nowe spojrzenie na starą patologię* Przegląd Hodowlany (2007) nr 11 (75), 23-26
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.
3. Dziaman T., Jurgowiak M, Olinski R “Status oksydacyjny noworodków” [*Oxidative status of the newborns*] chapter in the academic handbook “*Sterowanie rozwojem układu pokarmowego u nowo narodzonych ssaków*” [*Controlling of the alimentary system’s development in the newborn mammals*] edited by Zabielski R. (p. 270-91), PWRiL, Warsaw, 2007
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współautorstwie przygotowaniu tekstu i rycin rozdziału 12, str. 153-166 oraz udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 50%.
4. Dziaman T., Jurgowiak M, Oliński R. *Association between body iron stores and level of oxidatively modified DNA bases*. BioTechnologia (2011) vol. 92(2), pp. 159-165.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu oraz rycin. Mój udział szacuję na 40%.

III. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach:

A) Udział w 2 projektach badawczych międzynarodowych:

1. 6.PR UE “Enviromental cancer risk, nutrition and individual susceptibility (ECNIS)” - FOOD-CT-2005-513943. „Ryzyko zapadalności na choroby nowotworowe: wpływ środowiska, diety i indywidualnej podatności” Okres realizacji: 2005 - 2010. Wykonawca
2. 7.PR UE Towards ECNIS Centre for Research and Education on Cancer, Environment and Food (ECNIS2), FP7-KBBE-2010-4 nr 266198. Okres realizacji: 2011 - 2013. Wykonawca

B) Udział w 10 projektach badawczych krajowych:

1. Grant KBN nr PBZ-KBN-091/P05/2003/55, pakiet: „Badania nad molekularną patogenezą nowotworów oraz wykorzystanie metod biologii molekularnej, genomiki i proteomiki dla wczesnego wykrywania, optymalizacji leczenia i rozwoju nowych metod terapii nowotworów złośliwych”, Zadanie: „Zdolność reperacji oksydacyjnych uszkodzeń DNA jako czynnik predysponujący do nowotworów płuc oraz jelita grubego i odbytnicy” Okres realizacji: 01 Listopad 2003 - 31 Październik 2006. Wykonawca
2. Grant KBN nr PBZ-KBN-094/P06/2003, „Weryfikacja zasad technologii wytwarzania i wykorzystania żywności bogatej w naturalne antyoksydanty pod względem jej działania prozdrowotnego”, Zadanie: „Badania kliniczne na ludziach mające na celu powiązanie spożycia antyoksydantów przez osoby zagrożone chorobami nowotworowymi i chorobami układu krążenia z

poziomem biomarkerów i rozwojem tych chorób” Okres realizacji: 01 Grudzień 2003 - 31 Listopad 2006. Wykonawca

3. Grant KBN nr PBZ KBN-093/P06/2003, „Sterowanie rozwojem przewodu pokarmowego u noworodków zwierząt w celu zwiększenia ich przeżywalności i poprawy stanu zdrowotnego”, Zadanie: „Wpływ bioaktywnych składników diety na proliferację i apoptozę w procesie dojrzewania nabłonka jelitowego oraz zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki u nowo narodzonych prosiąt” Okres realizacji: 01 Grudzień 2003 - 31 Listopad 2006. Wykonawca
4. Grant MNiI nr PBZ-MNiI-2/1/2005, „Badania zaburzeń w szlakach przekazywania informacji komórkowej w patogenezie nowotworów z wykorzystaniem metod genomiki integracyjnej”, Zadanie „Badania procesów oksydacyjnych w patogenezie nowotworów z wykorzystaniem metod genomiki integracyjnej” Okres realizacji: 21 Listopad 2006 - 02 Listopad 2009. Wykonawca
5. Grant MNiI nr N401 055 32/1380, „Czy mutacje konstytucyjne genu BRCA1 wpływają na poziom stresu oksydacyjnego/oksydacyjnych uszkodzeń DNA?” Okres realizacji: 18 Maj 2007 - 17 Listopad 2009. Wykonawca
6. Grant MNiSW nr N N401 280039, „Badanie związku pomiędzy aktywnością oraz ekspresją polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 (PARP-1) a poziomem stresu oksydacyjnego/oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz stopniem zaawansowania oraz progresją nowotworu u pacjentów z rakiem jelita grubego” Okres realizacji: od Listopada 2010 – 30 m-cy. Wykonawca
7. Grant MNiSW nr 2012/07/B/NZ1/00008 „Poszukiwanie związku między zmianami epigenetycznymi/aktywną demetylacją DNA i stresem oksydacyjnym w oparciu o badania kultur komórkowych”. Okres realizacji: 09 lipca 2013 do 08 grudnia 2016. Wykonawca
8. Grant MNiSW nr 2013/09/B/NZ5/00767 „5-Hydroksymetylocytozyna (szósta zasada DNA) i jej pochodna 5-hydroksymetylouracyl - nowe biomarkery kancerogenezy? W poszukiwaniu związku między chronicznym stanem zapalnym/kancerogenezą a powstawaniem 5-hydroksymetylocytozyny i 5-hydroksymetylouracylu”. Okres realizacji 19 marca 2014 do 18 września 2017. Wykonawca
9. Grant MNiSW nr 2015/17/B/NZ5/00640, „Produkty enzymatycznego utleniania 5-metylocytozyny jako nowe czynniki predykcyjne odpowiedzi na systemowe leczenie raka piersi”. Okres realizacji 06 kwietnia 2016 do 05 kwietnia 2019. Wykonawca
10. Grant MNiSW nr 2015/19/B/NZ5/02208 pt. „Produkty szlaków demetylacji i deaminacji DNA jako nowe biomarkery rozwoju i predyktory efektów leczenia ostrych białaczek”. Okres realizacji 11 lipca 2016 do 10 lipca 2019. Wykonawca

IV. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia za cykl 6 publikacji z zakresu biochemii kwasów nukleinowych pt. „Kliniczne znaczenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA”. Warszawa 2008, 16 Lipiec 2008

2. Zespołowa Nagroda III stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności organizacyjnej w zespole Sekretarzy Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej dla Collegium Medicum w roku akademickim 2008/2009, 22 Październik 2008
3. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2009 roku. Toruń 2010, 9 Listopad 2010
4. Wyróżnienie Roku 2010 Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych za współautorstwo pracy "Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs" opublikowanej w The American Journal of Pathology 3, 2010, 7 Kwiecień 2011
5. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2010 roku. Toruń 2011, 14 Listopad 2011
6. Pierwsza Nagroda w Konkursie na Najlepszy Plakat podczas XVIII Gliwickich Spotkań Naukowych, 22 Listopad 2014
7. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2014 roku. Toruń 2015, 19 Listopad 2015

V. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

A) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych⁵

1. Siomek A, Foksiński M, Tujakowski J, Gackowski D, Różalski R, Białkowski K, Dziaman T, Jurgowiak M, Oliński R. *The level of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of cancer patients undergoing chemotherapy*. Gliwickie Spotkania Naukowe 2004. Gliwice, 19 - 20 Listopad 2004.
2. Dziaman T, Foksiński M, Gackowski D, Guz J, Różalski R, Siomek A, Szpila A, Zabielski R, Oliński R. *Severe oxidative stress in newborn piglets*. Gliwickie Spotkania Naukowe 2005, 18 - 19 Wrzesień 2005.
3. Gackowski D, Oliński R, Różalski R, Siomek A, Szpila A, Dziaman T, Guz J, Białkowski K, Foksiński M, Jawień A. *Oxidative damage to DNA oxidative stress is involved in early stages of colon cancer development*. ECNIS-sponsored - 36th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. Prague, Czech Republic, 02 - 06 Lipiec 2006.
4. Oliński R, Różalski R, Gackowski D, Foksiński M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Siomek A. *Oxidative stress to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases*. XLI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Białystok, 12 - 15 Wrzesień 2006.
5. Siomek A, Gackowski D, Różalski R, Dziaman T, Szpila A, Guz J, Foksiński M, Jurgowiak M, Oliński R. *Oxidative stress and human ageing*. XLI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Białystok, 12 - 15 Wrzesień 2006.

⁵ Szczegółowy opis w formacie pdf na płycie CD w załączniku 5.

6. Dziaman T, Siomek A, Guz J, Gackowski D, Białkowski K, Foksiński M, Lipiński P, Starzyński RR, Zabielski R, Oliński R. *High iron level may be responsible for increase oxidative DNA damage in newborn piglets*. COST 926/927 - meeting. Vienna, Austria, 11 – 14 Październik 2006.
7. Oliński R, Różalski R, Gackowski D, Foksiński M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Siomek A. *Oxidative DNA damage; cause or consequence of cancer?* Gliwickie Spotkania Naukowe 2006. Gliwice, 17 - 18 Listopad 2006.
8. Agnieszka Siomek, A. Rytarowska, A. Szaflarska-Popławska, D. Gackowski, R. Różalski, T. Dziaman, M. Czerwionka-Szaflarska, R. Oliński. *Zakażenie Helicobacter pylori jest związane z oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA ludzkich leukocytów i obniżeniem stężenia 8-oxo-7,8-dihydroguanyliny w moczu*. IV Ogólnopolskie Sympozjum Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Gdańsk, 12-14 Maj 2006.
9. Oliński R, Gackowski D, Różalski R, Siomek A, Foksiński M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Białkowski K, *Oksydacyjne uszkodzenia DNA i ryzyko choroby nowotworowej – czy chipsy buraczane wpływają na ilość uszkodzeń DNA u chorych poddanych radioterapii?* Konferencja Naukowa „Naturalne przeciwutleniacze: od surowca do organizmu”. Poznań, 29 - 30 Styczeń 2007.
10. Foksiński M, Gackowski D, Różalski R, Siomek A, Guz J, Szpila A, Dziaman T, Białkowski K, Oliński R. *Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans*. Konferencja Naukowa „Naturalne przeciwutleniacze: od surowca do organizmu”. Poznań, 29 – 30 Styczeń 2007.
11. Siomek A, Gackowski D, Różalski R, Dziaman T, Guz J, Foksiński M, Białkowski K, Oliński R. *Involvement of oxidative DNA damage and antioxidant status in human aging*. 2nd Symposium International Nutrition, Oxygen Biology and Medicine. Paris, France, 11 - 13 Kwiecień 2007.
12. Marek Foksiński, Daniel Gackowski, Rafał Różalski, Jolanta Guz, Agnieszka B. Siomek, Tomasz Dziaman, Marek Jurgowiak, Ryszard S. Oliński. *Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans*. Acta Biochim. Pol. 2007 Vol. 54 suppl. 4 s. 170. XLII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Szczecin, 18 - 21 Wrzesień 2007.
13. Agnieszka Siomek, Daniel Gackowski, Rafał Różalski, Tomasz Dziaman, Anna Szpila, Jolanta Guz, Ryszard Oliński. *Involvement of oxidative DNA damage and antioxidant status in human aging*. Acta Biochim. Pol. 2007 Vol. 54 suppl. 5 s. 16. SENECA 2007. European Conference of Cancer and Ageing. Warsaw, 4-6 Październik 2007.
14. Guz J, Foksiński M, Siomek A, Gackowski D, Różalski R, Dziaman T, Szpila A, Oliński R. *The relationship between 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas*. Third ECNIS Annual Meeting. Barcelona, Spain, 3 - 5 Marzec 2008.
15. Guz J, Foksiński M, Siomek A, Gackowski D, Różalski R, Dziaman T, Szpila A, Oliński R. *Is oxidative DNA damage involved in cytosine methylation? – It's role in carcinogenesis*. XLIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego I X Zjazd Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki. Olsztyn, 07 - 11 Wrzesień 2008.

16. Gackowski D., Rozalski R., Siomek A., Dziaman T., Nicpon K., Klimarczyk M., Araszkievicz A., Olinski R. *Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed dementi but not for „pure” alzheimer’s disease.* 8th Annual Meeting EEMS, Cavtat 2008, 21 wrzesień 2008, Cavtat, Croatia (Chorwacja). Abstracts p. 132, (poster)
17. Dziaman T, Foksiński M, Guz J, Gackowski D, Kalinowski B, Różalski R, Siomek A, Szpila A, Zarakowska E, Białkowski K, Huzarski T, Oliński R, Lubiński J. *Carriers of BRCA1 mutations have elevated level of oxidative DNA damage; reversal of this effect in adnexectomised patients due to selenium supplementation.* Gliwickie Spotkania Naukowe 2008. Gliwice, 21 - 22 Listopad 2008.
18. Siomek A, Brzóska K, Sochanowicz B, Gackowski D, Różalski R, Foksiński M, Zarakowska E, Szpila A, Guz J, Dziaman T, Kalinowski B, Bartłomiejczyk T, Kruszewski M, Białkowski K, Oliński R. *Oxidative stress and the NF- κ B pathway activity In superoxide dismutase knock-out mice; preliminary results.* VII Parnas Conference. Yalta, Crimea, Ukraine, 03 - 07 Październik 2009.
19. Siomek A, Brzóska K, Sochanowicz B, Gackowski D, Różalski R, Foksiński M, Zarakowska E, Szpila A, Guz J, Dziaman T, Kalinowski B, Bartłomiejczyk T, Kruszewski M, Białkowski K, Oliński R. *Oxidatively damaged DNA and activity of the proteins of NF- κ B pathway in liver and kidney of superoxide dismutase knock-out mice.* Gliwickie Spotkania Naukowe 2009. Gliwice 20 - 21 Listopad 2009.
20. Foksinski M, Jurgowiak M, Rozalski R, Dziaman T, Ryszard Olinsk *Antioxidants, oxidative DNA damage and cancer risk.* XLV Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Wisła 19-24 Wrzesień 2010 (poster)
21. Tomasz Dziaman, Marek Foksiński, Daniel Gackowski, Rafał Różalski, Ewelina Zarakowska, Anna Szpila, Jolanta Guz, Beata Sikorska, Agnieszka Siomek, Hubert Ludwiczak, Jarosław M. Cieśla, Mateusz Chmielarczyk, Ewa Wiśniewska, Andrzej Marszałek, Barbara Tudek, Ryszard Oliński *8-Oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoGua) and uric acid as an efficient predictors of survival in colon cancer (CRC) patients. Relationship between the main enzymes (PARP and OGG) responsible for 8oxoGua repair in CRC.* Gliwickie Spotkania Naukowe. Gliwice, 15-16 Listopad 2013 (poster)
22. Jolanta Guz, Daniel Gackowski, Marek Foksinski, Rafal Rozalski, Tomasz Dziaman, Ewelina Zarakowska, Anna Szpila and Ryszard Olinski *5-methylcytosine, 5-hydroxymethylcytosine and 5-hydroxymethyluracil in human leukocytes and sperm as epigenetic marks – comparison of the absolute level,* Gliwickie Spotkania Naukowe. Gliwice, 21-22 Listopad 2014 (poster)
23. Kinga Gutowska, Tomasz Dziaman, Jolanta Guz, Marek Foksiński, Ryszard Oliński. *Badanie poziomów ekspresji genów TET, AID oraz TDG w raku jelita grubego.* Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce 2016; Konferencja: Młodzi Naukowcy: Gdańsk, 18 Kwiecień 2016 (poster)
24. Kinga Gutowska, Tomasz Dziaman, Jolanta Guz, Marek Foksiński, Ryszard Oliński. *Colon cancer - associated changes in the expression of the genes affecting DNA methylation: TET, AID and TDG.* International MEDical

Interdisciplinary Congress 2016 (iMEDIC 2016) Bydgoszcz, 11 Czerwiec 2016 (poster)

25. Kinga Linowiecka, Tomasz Dziaman, Jolanta Guz, Martyna Modrzejewska, Justyna Szpotan, Marek Foksiński. *Cell changes in the expression of the genes affecting DNA methylation - comparison of colon cancer cells and HCT 116 cell line*. III International Conference of Cell Biology. Kraków, 26-27 May 2017.
26. Kinga Linowiecka, Justyna Szpotan, Tomasz Dziaman, Jolanta Guz, Marek Foksiński. *Epigenetic changes in breast cancer - comparison the expression of genes involved in proper demethylation activity : IDH, and their product: 2-ketoglutarate*. 2nd International MEDical Interdisciplinary Congress 2017 (iMEDIC 2017) Bydgoszcz, 10 Czerwiec 2017
27. Marta Starczak, Ewelina Zarakowska, Martyna Modrzejewska, Tomasz Dziaman, Anna Szpila, Kinga Linowiecka, Jolanta Guz, Justyna Szpotan, Maciej Gawroński, Anna Łabejszo, Zbigniew Banaszkiewicz, Maria Kłopocka, Ryszard Oliński, Daniel Gackowski. *Distinct pattern of epigenetic DNA modifications in leukocytes of colorectal carcinoma patients and in patients with precancerous conditions - benign adenoma and inflammatory bowel diseases*. FEBS J.2017 : Vol. 284, suppl. 1, s. 221-222. Jerusalem, 2017.09.10
28. Martyna Modrzejewska, Justyna Szpotan, Kinga Linowiecka, Ewelina Zarakowska, Agnieszka Siomek-Górecka, Anna Szpila, Jolanta Guz, Tomasz Dziaman, Marta Starczak, Maciej Gawroński, Anna Łabejszo, Daniel Gackowski, Marek Foksiński. *IDH 1/2 expression and 2-hydroxyglutarate urine level in breast cancer patients before and after presurgery chemotherapy*. Women's Cancer. Barcelona. November 16th and 17th, 2017. Cosmocaixa Barcelona, Isaac Newton, 26.
29. Kinga Linowiecka, Jolanta Guz, Tomasz Dziaman, Ewelina Zarakowska, Anna Szpila, Justyna Szpotan, Martyna Modrzejewska, Marta Starczak, Ryszard Oliński, Daniel Gackowski, Marek Foksiński. *The impact of chemotherapy on epigenetic modifications in breast cancer patients*. Women's Cancer. November 16th and 17th, 2017. Cosmocaixa Barcelona, Isaac Newton, 26. Barcelona.
30. Kinga Linowiecka, Jolanta Guz, Tomasz Dziaman, Justyna Szpotan, Ewelina Zarakowska, Anna Szpila, Marta Starczak, Martyna Modrzejewska, Maciej Gawroński, Daniel Gackowski, Marek Foksiński. *Wpływ chemioterapii na poziom modyfikacji epigenetycznych oraz na ekspresję genów zaangażowanych w aktywną demetylację DNA u pacjentów z rakiem piersi*. Materiały Konferencji Młodych Naukowców nt.: Dokonania Naukowe Doktorantów VI. Materiały konferencyjne. Streszczenia wystąpień. Warszawa 14.04.2018, Poznań 15.04.2018 oraz Kraków 21.04.2018.
31. Kinga Linowiecka, Jolanta Guz, Tomasz Dziaman, Justyna Szpotan, Marek Foksiński, Ryszard Oliński. *Procesy epigenetyczne w chronicznym zapaleniu jelita grubego : porównanie ekspresji genów związanych z aktywną demetylacją DNA*. III Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Europejski Wymiar Nauk o Zdrowiu. Bydgoszcz 10-11 maja 2018 roku.

B) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

"Carriers of BRCA1 mutations have elevated level of oxidative DNA damage; reversal of this effect in adnexectomised patients due to selenium supplementation." Gliwickie Spotkania Naukowe 2008. Gliwice, 21-22 Listopad 2008 s. 47. Abstracts (speaker)

C) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

- Ćwiczenia i seminaria z biochemii ogólnej dla studentów kosmetologii (ok. 60 godzin rocznie).
- Ćwiczenia i seminaria z biochemii ogólnej dla studentów analityki medycznej (ok. 230 godzin rocznie).
- Ćwiczenia i seminaria z biochemii ogólnej dla studentów farmacji (ok. 230 godzin rocznie).
- Opracowanie programów nauczania danego przedmiotu dla poszczególnych kierunków studiów, przeprowadzanie egzaminów w formie testu z biochemii ogólnej dla studentów kierunku analityka medyczna, farmacja i kosmetologia

D) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

- Opieka naukowa i dydaktyczna nad 4 studentami kierunków kosmetologii realizującymi prace magisterskie w Katedrze Biochemii Klinicznej CM UMK.
- Opieka naukowa i dydaktyczna nad 2 studentami kierunku analityka medyczna realizującymi prace magisterskie w Katedrze Biochemii Klinicznej CM UMK.
- Opieka naukowa i dydaktyczna nad 1 studentem kierunku farmacja realizującym pracę magisterską w Katedrze Biochemii Klinicznej CM UMK.

