

Autoreferat. Opis dorobku i osiągnięć naukowych

1. Imię i Nazwisko

Radosław Chaber

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom lekarza medycyny – Akademia Medyczna we Wrocławiu. 2000r
- Tytuł doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna we Wrocławiu. 2005r. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Rola i znaczenie białek p53, bcl-2 i c-myb w przebiegu klinicznym nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci.”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

- **2000-2003r** – Studia Doktoranckie w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu
- **2007-2008** asystent w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu
- **2008- 2015** adiunkt w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- od **08.2015** Kierownik Kliniki Onkohematologii Dziecięcej w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim nr 2 w Rzeszowie
- od **10.2015** adiunkt na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Rzeszowskiego

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Zastosowanie spektroskopii FTIR w diagnozowaniu i prognozowaniu wyników leczenia mięsaka Ewinga

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

Cykl 4 jednotematycznych publikacji . Łączna suma punktów:

Wskaźnik Impact Factor ISI: **11,946**

Punktacja MNiSW: **130**

1. Radosław Chaber, Kornelia Łach, Kamil Szmuc, Elżbieta Michalak, Anna Raciborska, Damian Mazur, Maciej Machaczka, Józef Cebulski.

Application of infrared spectroscopy in the identification of Ewing sarcoma : a preliminary report
Infrared Physics and Technology. - 2017, Vol. 83, p. 200-205,

DOI: 10.1016/j.infrared.2017.05.006

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.851

Punktacja MNiSW: 25.000

2. Radosław Chaber, Kornelia Łach, Christopher J. Arthur, Anna Raciborska, Elżbieta Michalak, Krzysztof Ciebiera, Katarzyna Bilka, Katarzyna Drabko, Józef Cebulski.

Prediction of Ewing Sarcoma treatment outcome using attenuated tissue reflection FTIR tissue spectroscopy

Scientific Reports. - 2018, Vol. 8, Article number: 12299,

DOI: 10.1038/s41598-018-29795-8

Wskaźnik Impact Factor ISI: 4.122

Punktacja MNiSW: 40.000

3. Radosław Chaber, Christopher J. Arthur, Joanna Depciuch, Kornelia Łach, Anna Raciborska, Elżbieta Michalak, Józef Cebulski

Distinguishing Ewing sarcoma and osteomyelitis using FTIR spectroscopy

Scientific Reports volume 8, Article number: 15081 (2018)

DOI: 10.1038/s41598-018-33470-3

Wskaźnik Impact Factor ISI: 4.122

Punktacja MNiSW: 40.000

4. Radosław Chaber, Kornelia Łach, Joanna Depciuch, Kamil Szmuc, Elżbieta Michalak, Anna Raciborska, Anna Koziowska, Józef Cebulski.

Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy of paraffin and deparaffinized bone tissue samples as a diagnostic tool for Ewing sarcoma of bones

Infrared Physics and Technology. - 2017, Vol. 85, p. 364-371,

DOI: 10.1016/j.infrared.2017.07.017

Wskaźnik Impact Factor ISI: 1.851

Punktacja MNiSW: 25.000

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

Mięsak Ewinga (ES) jest rzadkim guzem drobnookrągłokomórkowym (1,6 do 2,9 nowych zachorowań na 1 milion populacji na rok) oraz drugim co do częstości występowania wśród pierwotnych guzów kości u dzieci i młodzieży. Szczyt zachorowania przypada pomiędzy 15 a 19 rż. Pomimo agresywnej terapii skojarzonej (leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia) jaką stosuje się w tym nowotworze, wyniki leczenia pozostają niezadowolające – 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) osiąga ok 60-65% pacjentów z postacią zlokalizowaną nowotworu oraz 20-30% z postacią rozlaną. W przypadku nawrotu choroby odsetek ten wynosi 15-20%, zaś w przypadku progresji w trakcie leczenia – odsetek ten jest bliski 0%. Istotnym problemem jest wysoka toksyczność stosowanego leczenia, pomimo prób jego indywidualizowania w zależności od

obecności określonych czynników ryzyka, tj. np. obecność i lokalizacja przerzutów, stopień martwicy w utkaniu nowotworu po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej czy pierwotna objętość guza. Dlatego niezwykle ważnym kierunkiem badań w tym nowotworze jest z jednej strony poszukiwanie nowych metod skutecznej terapii, a z drugiej nowych czynników prognostycznych, w tym genetycznych, które pozwoliłyby na lepszą wyjściową stratyfikację pacjentów w zależności od przewidywanego rokowania, a przez to jeszcze lepsze dostosowanie chemioterapii do konkretnego chorego. Potencjalnie mogłoby to pozwolić na uniknięcie części działań niepożądanych bez pogorszenia końcowego wyniku leczenia.

W związku z przebiegiem klinicznym ES, któremu często towarzyszy tzw. „maska zapalna” oraz jego budowy histologicznej, która może przypominać odczyn zapalny, ważna jest również szybka i trafna diagnoza. Chorobą, z którą często ES jest mylony, jest zapalenie kości i szpiku kostnego (osteomyelitis). Pomyłka diagnostyczna i związane z tym opóźnione rozpoczęcie leczenia ES istotnie zmniejsza szansę chorego na wyleczenie.

Cykl przedstawionych prac obejmuje wyniki badań nad zastosowaniem spektroskopii w podczerwieni – Fourier Transformed Infrared Spectroscopy w diagnostyce ES oraz wykorzystanie uzyskanego widma jako potencjalnego czynnika prognostycznego w tym nowotworze. Spektroskopia FTIR jest tanią i szybką metodą pozwalającą na kompleksowe określenie składu chemicznego w badanej próbce. Analiza widma obejmuje ocenę intensywności pików dla określonej liczby falowej, co wiąże się z obecnością określonej grupy chemicznej.

Wyniki badań, które zainicjowałem, pokazują, że analiza widma FTIR z próbek pobranych od pacjentów w momencie rozpoznania ES oraz z próbek guza resektowanego po zakończeniu CHT neoadjuwantowej, pozwala z zadziwiająco dużą dokładnością przewidzieć dalsze losy chorego. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera dla podgrup wyodrębnionych na podstawie obrazu widma FTIR z zakresu tzw. „fingerprinting region” pokazują zupełnie inne rokowanie. Analiza wieloczynnikowa ujawniła, iż położenie jednego z pików z zakresu fingerprinting region w momencie rozpoznania jest najsilniejszym, niezależnym czynnikiem prognostycznym dla oceny PFS ($p = 0.004$; HR = 10.41; 95% CI 2.07–52.2), który przewyższa wartość prognostyczną w badanej grupie obecnie wykorzystywane, uznane czynniki ryzyka. W tym oraz w kolejnym badaniu pokazaliśmy odmienności widma uzyskanego w zdrowej tkance kostnej otaczającej tkankę nowotworową w porównaniu z widmem ogniska ES oraz osteomyelitis. Pozwala to na potencjalne wykorzystanie tej metody przy różnicowaniu prawidłowej tkanki kostnej, ES oraz osteomyelitis. Udowodniliśmy również, iż nie jest konieczne odparafinowywanie preparatu przed pomiarem widma FTIR. Daje to dużą oszczędność czasu,

zmniejsza koszty oraz zmniejsza ryzyko uszkodzenia próbki podczas preparatyki.

Reasumując - w przypadku potwierdzenia naszych wyników na większych grupach pacjentów w innych ośrodkach, spektroskopia FTIR mogłaby się stać ważną metodą diagnostyczną, a uzyskane widma FTIR istotnym czynnikiem prognostycznym w ES. Istotną korzyścią tej metody jest stosunkowo krótki czas pomiaru i analizy widma oraz bardzo niski koszt jednostkowego oznaczenia. Przedstawiony cykl publikacji jest nowatorski – do chwili obecnej nie udało nam się znaleźć innych publikacji dotyczących wykorzystania spektroskopii FTIR w diagnostyce i monitorowaniu terapii złośliwych, pierwotnych guzów kości. Pomimo dużej liczby opublikowanych badań z zakresu onkologii klinicznej, nie znaleźliśmy również publikacji dotyczącej zastosowania tej metody w onkologii dziecięcej. Z tego punktu widzenia nasze badania należy uważać za pionierskie w tej dziedzinie. Niniejszy projekt badawczy jest także przykładem udanej współpracy naukowców łączących nauki podstawowe (biofizyka, biochemia, statystyka bioinformatyczna) z kliniczną dyscypliną medyczną. Uzyskane rezultaty oprócz waloru poznawczego, mogą być potencjalnie wykorzystane przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Publikacja nr 1

W powyższej publikacji przedstawiliśmy wyniki naszych pierwszych, pilotażowych badań nad wykorzystaniem spektroskopii FTIR w identyfikacji mięsaka Ewinga. Analizie poddaliśmy próbki z tkanki guza w momencie rozpoznania oraz po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej, a także prawidłową tkankę kostną z bezpośredniego sąsiedztwa guza, pobrane od 6 pacjentów. Scharakteryzowano najważniejsze chemiczne grupy funkcyjne reprezentowane w uzyskanym widmie. Wykazaliśmy pewne różnice w położeniu pików odpowiadających m.in. kwasom nukleinowym, białkom i lipidom w zależności od rodzaju badanej tkanki jak wyżej. Największe różnice dotyczyły pików odpowiadających liczbie falowej ok. 1029 cm^{-1} , a więc z zakresu tzw. „odcisku palca widma”. Na tym etapie powyższy sygnał został przypisany do asymetrycznego wiązania P-O w jonie fosforanowym – $\nu_3(\text{PO}_4^{3-})$. Po analizie większej liczby przypadków powyższa interpretacja uległa rewizji z uwagi na większą różnorodność sygnałów w powyższym obszarze widma i rozdzielczość spektroskopii FTIR, co zostało sprostowane w naszym kolejnym artykule (publikacja nr 2). Uzyskane wyniki pozwoliły wytypować zakres widma, który wydawał się być szczególnie ważny w różnicowaniu tkanki prawidłowej od nowotworowej oraz mógł być związany z przebiegiem choroby (wznowa/progresja vs remisja), co zostało wykorzystane w kolejnym badaniu przedstawionym w publikacji nr 2.

Publikacja nr 2

W powyższym badaniu poddaliśmy analizie widma FTIR uzyskane z preparatów mięsaka Ewinga od 27 pacjentów (średni czas obserwacji 29 miesięcy), pobranych z biopsji diagnostycznej przed rozpoczęciem leczenia, z resektowanego guza po zakończonej chemioterapii neoadjuwantowej (6 x cykle VIDE) oraz z prawidłowej tkanki kostnej pobranej z bezpośredniego otoczenia guza. Na podstawie poprzednich, wstępnych wyników (Publikacja nr 1) wytypowaliśmy zakres widma 950–1100 cm^{-1} – tzw. „fingerprinting region”, jako najbardziej istotny dla przebiegu klinicznego mięsaka Ewinga. Położenie największego pikę w tym zakresie było następnie porównywane w różnymi parametrami klinicznymi i przebiegiem choroby nowotworowej. W uzyskanych wynikach pokazaliśmy, iż położenie tego pikę w widmie uzyskanym z materiału z biopsji (T_b) różniło się istotnie u chorych, u których wystąpiła wznowa/progresja choroby oraz którzy zginęli w wyniku progresji, w stosunku do chorych pozostających w remisji. Podobnie różne było położenie tego pikę w widmie uzyskanym z guza po chemioterapii (T_t) w grupie chorych w remisji i u pacjentów, u których wystąpił zgon. Istotnie różna była także wartość przesunięcia pikę w próbce po chemioterapii w stosunku do próbki wyjściowej ($T_t - T_b$) w grupie chorych pozostających w remisji w stosunku do chorych ze wznową/progresją nowotworu. Kolejna istotna różnica pomiędzy tymi grupami chorych dotyczyła wartości przesunięcia pikę w tkance nowotworowej przed chemioterapią i w tkance prawidłowej ($T_b - T_n$). Za pomocą krzywych ROC (receiver operating characteristic) wyznaczono wartości odcięcia dla powyższych parametrów, które najlepiej dyskryminują chorych ze wznową/progresją nowotworu i zgonem, a następnie wykonano analizę Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Uzyskano zadziwiająco dużą różnicę w uzyskanych krzywych, np. 100% chorych ($n=15$), u których T_b było większe lub równe 1027 cm^{-1} miało progresję/wznowę nowotworu w stosunku do chorych, u których położenie tego pikę było mniejsze niż 1027 cm^{-1} , gdzie 82% ($n=12$) pozostawało w remisji w ciągu 3 letniego okresu obserwacji (log-rank $p=0.00058$). Podobnie istotne różnice zaobserwowano w przypadku PFS i OS dla pozostałych wymienionych wyżej parametrów widma. Analiza wieloczynnikowa pokazała, iż wartość $T_b \geq 1027 \text{ cm}^{-1}$ pozostaje najsilniejszym z analizowanych czynników rokowniczych (także silniejszym niż dotychczas stosowane, uznane czynniki prognostyczne) - $p=0.004$; HR =10.41; 95% CI 2.07–52.2, zaraz przed parametrem charakteryzującym wartość przesunięcia pikę po chemioterapii $T_t - T_b$ mniejszym niż +1 cm^{-1} - $p=0.034$; HR=6.57; 95% CI 1.15–37.54.

Jednoznaczne wyjaśnienie istoty fizykochemicznej obserwowanych zależności wyłącznie za pomocą spektroskopii FTIR nie jest możliwe, gdyż w analizowanym obszarze widma obserwuje się

piki dla różnych grup chemicznych. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem wydają się być różnice w zakresie budowy grup fosforanowych związanych z kwasami nukleinowymi, fosfolipidami błon komórkowych, fosforylacją białek ale także z budową hydroksyapatytu, z którego zbudowana jest kość.

W przypadku potwierdzenia naszych wyników na większych grupach pacjentów, spektroskopia FTIR może być ważną metodą predykcyjną określającą rokowanie pacjentów z mięsakiem Ewinga poddawanych obecnie stosowanej chemioterapii VIDE + VAI/VAC, tym bardziej cenną, iż potrzebne dane mogą być uzyskane w momencie rozpoznania i po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej. Ponadto uzyskane wyniki w korelacji z wykorzystaniem innych metod, np. spektroskopii Ramanowskiej, mogą przyczynić się do wyjaśnienia biochemicznych podstaw mechanizmów różnej odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię.

Publikacja nr 3

ES przebiegiem klinicznym oraz obrazem radiologicznym i histologicznym może przypominać zapalenie kości i szpiku (tzw. maska zapalna ES), co niestety bywa przyczyną pomyłek diagnostycznych i opóźnienia leczenia. W niniejszej publikacji przeanalizowaliśmy widma FTIR próbek łącznie 27 pacjentów z ES, które zawierały materiał tkankowy z guza w momencie rozpoznania, prawidłowej tkanki kostnej z sąsiedztwa guza po zakończeniu CHT oraz próbek pobranych z ogniska zapalenia kości i szpiku (osteomyelitis) od 10 pacjentów. Dzięki spektroskopii FTIR uzyskaliśmy widma, które odzwierciedlają odmienny skład chemiczny badanych tkanek zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym. Największe różnice występują pomiędzy położeniem pików i wielkością ich absorbancji w próbkach z ogniska osteomyelitis a prawidłową tkanką kostną oraz ogniskiem osteomyelitis a ogniskiem nowotworu, nieco mniejsze różnice pomiędzy tkanką prawidłową i ES. Osteomyelitis najlepiej odróżnia część widma FTIR odpowiadająca lipidom (1740 cm^{-1}), co może być wynikiem zwiększonego stężenia hydroperoksydazy lipidowej (LOOH) w ognisku zapalenia jako jednego z markerów stresu oksydacyjnego odpowiadającego za utlenianie lipidów. Kolejna różnica to wielkość absorbancji pików dla amidów II i amidów I, co jest odzwierciedleniem odmiennego składu białek, podobnie jak różna wartość stosunku struktury α -helisa/ β -sheet odzwierciedla różnice w strukturze drugorzędowej białek w tkance prawidłowej w stosunku do ES i osteomyelitis.

Do całościowego rozróżnienia widm w trzech analizowanych klasach zastosowano początkowo analizę głównych składowych (tzw. PCA – principal component analysis), metoda ta nie pozwoliła jednak na ich dyskryminację z wystarczająco dużą dokładnością. Wobec powyższego zastosowano

metodę statystyki wielowymiarowej z wykorzystaniem klasyfikacji z próbą uczącą (supervised learning) oraz kwadratową analizę dyskryminacyjną (a quadratic discriminant analysis QDA classifier). Wykorzystanie QDA pozwoliło na osiągnięcie czułości na poziomie 88%, wartości predykcyjnej dodatniej (PPV) na poziomie 78%, a dokładności wyrażonej jako F1 score – 82% w odróżnianiu osteomyelitis od ES i od tkanki prawidłowej.

We wnioskach końcowych postulujemy, iż spektroskopia FTIR, po potwierdzeniu naszych wyników na większych grupach pacjentów, może być cennym uzupełnieniem rutynowych metod diagnostycznych (badania radiologiczne i histopatologiczne) stosowanych w diagnostyce różnicowej ES-osteomyelitis-prawidłowa tkanka kostna. Istotną zaletą tej metody jest niska cena detekcji i analizy widma oraz szybkość uzyskania wyniku końcowego.

Publikacja nr 4

Rutynowo analizie spektralnej poddaje się fragmenty tkanki na szkiełku z fluorku wapnia (CaF_2) zatopione w parafinie. Przed procesem detekcji widma warstwa parafiny jest zgodnie z procedurą postępowania usuwana. W opisywanej publikacji przedstawiliśmy wyniki badania, w którym poddaliśmy analizie widma FTIR od 10 pacjentów z ES przed i po zakończeniu CHT neoadjuwantowej. Dziesięć preparatów przygotowanych standardowo, tzn. warstwa parafiny została usunięta przed detekcją widma, porównano z preparatami z tego samego obszaru guza, w których pozostawiono warstwę parafiny. Nie zaobserwowano istotnych zmian w widmach z obecnością parafiny – położenie pików, wartość ich absorbancji, szerokość połówkowa oraz pole ich powierzchni nie różniło się istotnie w zależności od sposobu preparatyki. Jedyne istotne różnice dotyczyły powyższych parametrów dla pików odpowiadającego liczbie falowej 1234 cm^{-1} , jednak pozostaje to bez wpływu na ostateczną interpretację widma. Uzyskane przez nas wyniki upoważniają do detekcji widma spektroskopii FTIR u pacjentów z ES bez konieczności usuwania parafiny, co ma duży wpływ na czas preparatyki oraz wymierne korzyści ekonomiczne. Ponadto pominięcie fazy deparafinizacji zmniejsza ryzyko uszkodzenia próbki przed detekcją widma FTIR.

Przedstawione badania prowadzone były we współpracy z

1. Centrum Innowacji i Transferu Wiedzy Techniczno-Przyrodniczej. Uniwersytet Rzeszowski
2. Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży. Instytut Matki i Dziecka w Warszawie.
3. School of Chemistry, University of Bristol

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Po wyłączeniu 4 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek stanowi 34 prac, w tym 28 prac oryginalnych, 3 prace poglądowe oraz 3 opisy przypadków o łącznej punktacji: IF=42,247pkt. MNiSW/KBN=548 pkt

W tym:

- prace oryginalne w czasopismach z "impact factor": 18
- prace oryginalne w czasopismach bez „impact factor”: 10
- prace poglądowe w czasopismach z "impact factor”: 1
- prace poglądowe w czasopismach bez "impact factor”: 2
- opisy przypadków w czasopismach z "impact factor”: 2
- opisy przypadków w czasopismach bez "impact factor”: 1

W 8 pracach jestem pierwszym autorem, w 6 pracach drugim autorem, a w 4 pracach jestem ostatnim autorem.

5.1 Oprócz przedstawionego jako cykl habilitacyjny tematu, moje zainteresowania naukowe obejmują następujące, główne tematy badawcze:

- a) **ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci- zaburzenia molekularne, poszukiwanie nowych możliwości terapeutycznych oraz poprawy wyników leczenia tego nowotworu.**

W tym cyklu przedstawiam publikacje, które przedstawiają badania, których byłem współautorem, a które skupiają się na poszukiwaniu nowych markerów genetycznych, strategii terapeutycznych oraz postępowania wspomagającego, które mogłyby być wykorzystywane w leczeniu najczęściej występującego nowotworu dla dzieci. Ponadto uzyskane wyniki mogą przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów powstawania i rozwoju ALL, a także zostać wykorzystane do projektowania nowych terapii.

1) **Chaber R, Gurgul A, Wróbel G, Haus O, Tomoń A, Kowalczyk J, Szmatoła T, Jasielczuk I, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Duszeńko E, Stąpor S, Ciebiera K, Paszek S, Potocka N, Arthur CJ, Zawlik I.**

Whole-genome DNA methylation characteristics in pediatric precursor B cell acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL).

PLoS One. 2017 Nov 10;12(11):e0187422. doi: 10.1371/journal.pone.0187422. ECollection 2017.

Praca oryginalna. Wskaźnik Impact Factor ISI: 2.766 Punkcja MNiSW: 35.000

W badaniu tym przeanalizowano profil metylacji DNA z komórek szpiku kostnego u 38 dzieci z rozpoznaną BCP ALL w odniesieniu do kontrolnych próbek DNA wyizolowanego z prawidłowego szpiku kostnego dzieci za pomocą testu Infinium MethylationEPIC BeadChip Array. Analiza różnicowa miejsc metylacji pozwoliła na wyodrębnienie dwóch podstawowych profili metylacyjnych, które odpowiadały próbkom DNA z BCP ALL i zdrowych kontroli. Stwierdzono, iż 86,6% regionów promotorowych w BCP-ALL różnicowo zmetylowanych cechowała się hypermetylacją w stosunku do kontroli. W badaniu zdefiniowano 7 miejsc genomu związanych z kwalifikacją pacjenta do grupy wysokiego ryzyka wg protokołu BFM ALL IC 2009, ponadto określono różnicowe miejsca metylacji, które korelowały z translokacją ETV6-RUNX1 oraz hyperdiploidią. Ciekawą obserwacją był również odmienny w stosunku do pozostałych pacjentów oraz do kontroli profil metylacyjny u 2 pacjentów z BCP ALL o tzw. utajonym początku, co zostało opisane w kolejnej publikacji

2) **Chaber R, Gurgul A, Wróbel G., Tomoń A, Paszek S, Potocka N., Haus O, Lejman M, Łach K, Szmatoła T., Jasielczuk I., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R, Stąpor S., Ciebiera K., Arthur Ch. Zawlik I.**

The distinguishable DNA whole genome methylation profile of two cases of pediatric precursor B acute lymphoblastic leukaemia (BCP ALL) with prodromal, preleukemic phase: A case report.

Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(42):e12763.

doi: 10.1097/MD.00000000000012763.

Opis przypadków. Wskaźnik Impact Factor ISI: 2.028 Punkcja MNiSW: 40.000

Podano opisy 2 przypadków dzieci z BCP ALL, u których obserwowano wielotygodniowy, utajony początek choroby, a u których stwierdzono odmienny profil metylacyjny DNA w stosunku do pozostałych chorych i do DNA z prawidłowego szpiku. U pierwszego z nich wystąpiła trwająca kilka tygodni tzw. prodromalna faza aplastyczna choroby, u drugiego objawy imitujące idiopatyczne, młodzieńcze zapalenie stawów. Analiza miejsc genomu o odmiennej metylacji ujawniła, iż różny poziom metylacji u tych pacjentów dotyczył genów odpowiedzialnych za wiele procesów biologicznych np. neurogeneza, organizacja przestrzenna komórek, aktywacja i apoptoza leukocytów. Biologiczne znaczenie powyższej obserwacji pozostaje niejasne. W przypadku jej potwierdzenia w większej grupie chorych o takim przebiegu, badanie profilu metylacyjnego DNA mogłoby zostać cenną metodą

diagnostyczną w początkowej fazie rozwoju ALL, w przypadkach w których rutynowa analiza immunofenotypowa i genetyczna nie jest rozstrzygająca co do ostatecznej diagnozy.

3) **Radosław Chaber**, Łucja Fiszer-Maliszewska, Dorota Noworolska-Sauren, Justyna Kwaśnicka, Grażyna Wróbel, Alicja Chybicka.:

The BCL-2 protein in precursor B acute lymphoblastic leukemia in children.

J.Pediatr.Hematol.Oncol. 2013 Vol.35 no.3; s.180-187

Praca oryginalna. IF: 0.956 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Niniejsze badanie będące częścią mojej pracy doktorskiej pokazuje, iż pomimo podobnego poziomu mRNA dla BCL-2 w mononuklearach szpiku kostnego chorych z BCP ALL oraz w prawidłowych mononuklearach krwi obwodowej, odsetek komórek BCL-2 pozytywnych oznaczonych cytofluorymetrycznie w szpiku chorych na BCP ALL jest wyższy w stosunku do prawidłowych komórek z krwi obwodowej. Nie udało się wykazać związku pomiędzy poziomem mRNA oraz odsetkiem komórek BCL-2 dodatnich a poszczególnymi parametrami klinicznymi. Wysoki poziom zarówno mRNA BCL-2 jak i wysoki odsetek komórek BCL-2 dodatnich nie pogarszał OS oraz RFS u badanych chorych.

4) B. Orzechowska, **R. Chaber**, A. Wiśniewska, E. Pajtasz-Piasecka, B. Jatczak, I. Siemieniec, B. Gulanowski, A. Chybicka, Z. Błach-Olszewska.:

Baicalin from the extract of Scutellaria baicalensis affects the innate immunity and apoptosis in leukocytes of children with acute lymphocytic leukemia.

Int.Immunopharmacol. 2014 Vol.23 no.2; s.558-567

Praca oryginalna. IF: 2.472 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Wyciąg z korzenia *Scutellaria baicalensis*, mający długą tradycję w medycynie chińskiej, zawiera związki chemiczne tj. bajkalina, bajkaleina i wogonina o potwierdzonym działaniu immunomodulującym i przeciwnowotworowym. W naszym badaniu zastosowaliśmy wyciąg ze *Scutellaria* wzbogacony bajkaliną (SBE) w którym inkubowaliśmy in vitro leukocyty z krwi obwodowej chorych na ALL oraz mononukleary szpiku kostnego. Immunomodulujący wpływ SBE polegał na większym wydzielaniu interferonu gamma przez leukocyty z krwi obwodowej oraz na zmniejszeniu wydzielania TNF α i IL 10 przez mononukleary szpiku kostnego chorych z ALL. Ponadto SBE zwiększał nieswoistą oporność p/wirusową limfocytów i komórek szpiku poprzez zmniejszenie poziomu replikacji wirusa VSV w tych komórkach. SBE nasilał apoptozę w linii komórkowej NALM-6 (B-type human leukemia), a liczba komórek ulegających apoptozie była związana ze stężeniem roztworu bajkaliny, jaki został użyty. Zaobserwowano także nasilenie apoptozy komórek szpiku kostnego od dzieci z ALL pod wpływem SBE, natomiast preparat pozostawał bez wpływu na poziom apoptozy w

prawidłowych leukocytach krwi obwodowej dzieci zdrowych.

Uzyskane wyniki nad potencjalnym wykorzystaniem bajkaliny w leczeniu ALL są zachęcające do kontynuowania badań w tym kierunku.

5) *Tomasz Tomczyk, Grażyna Wróbel, **Radosław Chaber**, Iwona Siemieniec, Egbert Piasecki, Małgorzata Krzystek-Korpacka, Beata U. Orzechowska.:*

Immune consequences of in vitro infection of human peripheral blood leukocytes with vesicular stomatitis virus

J.Innate Immun. 2018 Vol.10 no.2; s.131-144.

praca oryginalna. IF: 3.837. Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

Zastosowanie wirusów onkolitycznych, jakim jest m.in. wirus VSV (vesicular stomatitis virus), przeciwko komórkom nowotworowym jest obecnie szeroko badane jako potencjalna możliwość zastosowania ich w terapii. Ich oddziaływanie z leukocytami w krwi obwodowej jest pozostaje nieznane. W przedstawionej pracy badaliśmy oddziaływanie in vitro VSV na leukocyty krwi obwodowej oraz na komórki linii komórkowej L929. Infekcja wirusem VSV leukocytów powodowała zwiększoną ekspresję cząsteczek o znaczeniu immunomodulującym (np. RIG-1, MDA-5, tetherin, IFITM3, MxA), a w przypadku monocytów powodowała ich różnicowanie w niedojrzałe komórki dendrytyczne jednocześnie nasilając ich apoptozę. Systemowe, dożylne podawanie wirusów onkolitycznych jest podstawą ich ewentualnego wykorzystania w terapiach p/nowotworowych, a immunologiczna reakcja organizmu kluczowa dla ich skuteczności działania. Wyniki przedstawianej pracy przyczyniają się do lepszego zrozumienia tych procesów.

6. *Wojciech Pietras, **Radosław Chaber**, Halina Pela, Katarzyna Trybucka, Alicja Chybicka.:*
The recovery of immune system parameters in children following lymphoblastic leukemia therapy - preliminary report

Adv.Clin.Exp.Med. 2014 Vol.23 no.1; s.97-102.

praca oryginalna. IF: 1.095, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

W tej pracy przedstawiliśmy wyniki badań stanu układu immunologicznego grupy 47 dzieci po zakończonym leczeniu ALL. Wg naszego badania dolne zakresy normy dla liczebności poszczególnych populacji limfocytów oraz poziomu immunoglobulin – IgA, IgG, IgM zostają osiągnięte u tych pacjentów dopiero ok. 2 lata od zakończenia leczenia. Powyższa wiedza ma znaczenie praktyczne, np. przy leczeniu infekcji u tych chorób lub przy planowaniu szczepień ochronnych.

7. **Radosław Chaber**, Elżbieta Latos-Grażyńska, Krzysztof Ciebiera, Kornelia Łach, Barbara Tokar, Józef Cebulski, Katarzyna Trybucka & Artur Mazur.

Body mass index (BMI) and infectious/febrile episodes in children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia (IR ALL).

Nutr Cancer. 2018 Nov 8:1-7. DOI:10.1080/01635581.2018.1516792.

IF: 2.261, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

W niniejszej pracy przedstawiliśmy wyniki analizy grupy 31 pacjentów z ALL pośredniego ryzyka, leczonych jednolicie zgodnie z protokołem BFM ALL IC 2009, która pokazuje, iż spadek BMI co najmniej o 5% w trakcie trwania protokołu I oraz wartość BMI poniżej 15 percentyla w momencie zakończenia protokołu I wiązała się z istotnie większym (P-values 0.04 i 0.006) ryzykiem występowania epizodów infekcyjnych wyrażonych za pomocą parametru IRR – incidence rate ratio. Kolejna obserwacja to fakt, iż w większości przypadków w naszej grupie wartość BMI miała tendencję raczej do wzrostu bądź pozostawała stabilna na tym etapie leczenia. Ponadto średnie wartości BMI w momencie rozpoznania ALL pozostawały w normie dla danej płci i wieku, co przemawia przeciwko uznaniu wyniszczenia w tym nowotworze jako jednego z jego objawów.

Oprócz przedstawionych powyżej badań byłem zaangażowany w projekt realizowany przez Katedrę i Zakład Periodontologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, którego zadaniem była ocena różnych aspektów stanu jamy ustnej u dzieci leczonych z powodu ALL oraz badania mechanizmów immunologicznych związanych z odpornością nieswoistą jamy ustnej. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w następujących pozycjach:

8. Ewa Karolewska, Tomasz Konopka, Małgorzata Pupek, **Radosław Chaber.**:

Mucositis in children with leukemia and salivary defense factors.

Dent.Med.Probl. 2007 Vol.44 no.1; s.30-36

Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

9. E[wa] Karolewska, T[omasz] Konopka, M[ałgorzata] Pupek, **R[adosław] Chaber.**:

Chosen salivary antibacterial factors in children with leukemia.

Pol.J.Environ.Stud. 2007 Vol.16 no.2C part 2; s.211-219. The Scientific Conference "Environmental factors and state of health of the oral cavity. Achievements in contemporary stomatology". Naęczów, 25-27 April 2007.

IF: 0.627. Pkt. MNiSW/KBN: 10.000

10. Ewa Karolewska, Tomasz Konopka, Małgorzata Pupek, Zbigniew Kozłowski, **Radosław Chaber.**:

Ocena stężenia 8-hydroksy-deoksyguanozyny w ślinie mieszanej u dzieci chorych na

białaczki.

Dent.Med.Probl. 2005 Vol.42 no.4; s.587-593.

Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

11. *Ewa Karolewska, Zbigniew Kozłowski, Małgorzata Szulc, Małgorzata Pupek, Tomasz Konopka, Radosław Chaber.:*

Poziomy nieswoistych czynników obronnych śliny u dzieci z białaczkami - doniesienie wstępne.

Czas.Stomatol. 2003 T.56 nr 6; s.403-410.

Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

12. *Tomasz Konopka, Ewa Mendrela, Małgorzata Norowska, Zbigniew Kozłowski, Radosław Chaber, Jacek Toporski.:*

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu białaczek u dzieci

Czas.Stomatol. 2001 T.54 nr 4; s.217-225

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

b) optymalizacja diagnostyki i leczenia chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych w populacji pediatrycznej

Chłoniaki, po ostrych białaczkach i nowotworach ośrodkowego układu nerwowego, są najczęściej występującym nowotworem u dzieci. Pomimo doskonałych wyników leczenia chłoniaka Hodgkina, dużym problemem pozostaje istotne pogorszenie jakości życia i skrócenie długości jego trwania u tzw. ozdrowieńców, czyli osób, które w dzieciństwie przebyły leczenie z powodu choroby nowotworowej. Jest to związane z toksycznością chemioterapii, a przede wszystkim radioterapii, stąd wysiłki aby maksymalnie ograniczyć liczbę pacjentów poddanych tej metodzie leczenia oraz zredukować intensywność chemioterapii. W przypadku chłoniaków nieziarniczych, wyniki leczenia chorych na niektóre podtypy histologiczne oraz z tzw. pacjentów z obecnością czynników ryzyka nie są zadowalające, a sama terapia pozostaje obarczona dużym ryzykiem powikłań i toksyczności. Stąd konieczność lepszego zrozumienia patofizjologii tych nowotworów oraz dalszej optymalizacji ich leczenia.

1. **Radosław Chaber, Mateusz Łasecki, Justyna Kwaśnicka, Kornelia Łach, Zbigniew Podgajny, Cyprian Olchowcy, Urszula Zaleska-Dorobisz.:**

Hounsfield units from unenhanced 18F-FDG-PET/CT are useful in evaluating supradiaphragmatic lymph nodes in children and adolescents with classical Hodgkin's lymphoma.

Adv.Clin.Exp.Med. 2018 Vol.27 no.6; s.795-805.

Praca oryginalna. IF: 1.262. Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Powyższa publikacja przedstawia wyniki analizy komponenty CT badania 18F-FDG-PET/CT wykonanego u 52 chorych z chłoniakiem Hodgkina przed rozpoczęciem leczenia w momencie rozpoznania oraz po zakończeniu 2 pierwszych cykli chemioterapii. Dokonano pomiaru wartości gęstości radiologicznej wyrażonej w jednostkach Hounsfielda [HU], parametru powszechnie wykorzystywanego w opisie badań tomografii komputerowej, w węzłach chłonnych, które zgodnie z obowiązującymi kryteriami zakwalifikowano uprzednio jako węzły nowotworowe i jako węzły prawidłowe. Węzły nowotworowe cechowały się istotnie wyższymi wartościami HU w porównaniu z węzłami uznanymi jako prawidłowe. Za pomocą analizy ROC (receiver operating characteristic) wyznaczono wartości graniczne, które mogą być pomocne przy odróżnianiu powyższych kategorii węzłów. Zaobserwowano również, że po 2 cyklach CHT wartości HU były wyższe w węzłach z nieadekwatną odpowiedzią metaboliczną wyrażoną w SUV w badaniu 18F-FDG-PET/CT w stosunku do węzłów prawidłowych. Na podstawie uzyskanych wyników wnioskujemy, iż wartość HU węzła chłonnego może być, obok rutynowo stosowanych kryteriów wielkości węzła i jego wartości SUV, kolejnym parametrem zwiększającym prawdopodobieństwo trafnej kwalifikacji węzła jako zajętego lub wolnego od chłoniaka Hodgkina. Mogłoby to pozwolić na bardziej trafną kwalifikację regionów węzłowych do napromieniania.

*2. **Radosław Chaber**, Karol Kuczyński, Mateusz Łasecki, Rafał Cebryk, Justyna Kwaśnicka, Kornelia Łach, Katarzyna Trybucka, Urszula Zaleska-Dorobisz.:*

Fractal analysis application for computed tomography lymph nodes evaluation in childhood Hodgkin's lymphoma.

J.Med.Imaging Health Inform. 2018 Vol.8 no.4; s.836-841

praca oryginalna IF: 0.549, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

W niniejszej publikacji przedstawiliśmy algorytm autorskiego oprogramowania wyznaczającego wymiar fraktalny (miara samopodobieństwa układu) węzłów chłonnych w badaniach tomografii komputerowej, który powstał we współpracy z informatykami z Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Chełmie oraz z Instytutu Informatyki UMCS w Lublinie. Z jego wykorzystaniem przeprowadzono badania pilotażowe pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, które pokazały, iż wymiar fraktalny węzłów chłonnych w TK uznanych wg standardowych kryteriów za zajęte procesem nowotworowym jest większy niż wymiar fraktalny węzłów prawidłowych. Jest to pierwsza publikacja, która opisuje wykorzystanie wymiaru fraktalnego w ocenie węzłów chłonnych w tomografii komputerowej.

Późniejsza analiza wymiaru fraktalnego na większej liczbie chorych pokazała, iż wspólnie z gęstością radiologiczną wyrażoną w jednostkach Hounsfielda, koreluje on z aktywnością metaboliczną (w SUV) węzłów chłonnych w badaniu 18F-FDG-PET/CT. Obecnie pracujemy nad przygotowaniem publikacji przedstawiającej uzyskane wyniki.

3. *Grażyna Wróbel, **Radosław Chaber**, Jolanta Rygier, Jolanta Bonar, Katarzyna Muszyńska-Roslan, Alicja Chybicka.:*

Long-term survival of a child with refractory anaplastic large cell lymphoma following therapy with an antisense oligonucleotide, topotecan, and vinblastine.

Hematol.Oncol. 2015 Vol.33 no.1; s.52-55

Opis przypadku IF: 3.494 Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Powyższa publikacja jest opisem przypadku leczenia 11-letniego chłopca z kolejnym nawrotem anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego skierowanego do terapii paliatywnej, u którego wcześniej zastosowano kilka linii leczenia z dwukrotną megachemioterapią z autologiczną transplantacją komórek macierzystych szpiku kostnego. W ramach ratunkowego leczenia eksperymentalnego podano u niego 2 cykle chemioterapii winblastyna + topotecan łącznie z wlewem oligonukleotydu antysensowego antyBCL-2, co jest zaliczane do metod terapii genowej. Pomimo, iż leczenie otrzymał w trakcie progresji choroby, uzyskano u chłopca wieloletnią (pozostawał pod obserwacją do 18 roku życia) całkowitą remisję choroby nie obserwując przy tym istotnych, wczesnych i późnych toksyczności. Nie mamy dowodów na wpływ oligonukleotydów na osiągnięcie bardzo dobrej odpowiedzi klinicznej na zastosowaną chemioterapię, niemniej jednak wielokrotnie otrzymał wcześniej winblastynę bez osiągnięcia długotrwałej remisji, a topotecan nie jest cytostatykiem standardowo wykorzystywanym w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych.

4. *Grażyna Wróbel, Jadwiga Małydk, Bernarda Kazanowska, Małgorzata Rąpała, Lucyna Maciejka-Kapuścińska, **Radosław Chaber**.:*

Immunohistochemical expression of procaspase-3 and its clinical significance in childhood non-Hodgkin lymphomas.

Pediatr.Dev.Pathol. 2011 Vol.14 no.3; s.173-179

praca oryginalna IF: 0.986 Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Niniejsza publikacja przedstawia wyniki badania oceniającego poziom ekspresji białka regulującego apoptozę - prokaspazy-3 w wycinkach histopatologicznych zmian nowotworowych u 58 dzieci z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym. Najwyższy poziom ekspresji prokaspazy-3 był obserwowany u pacjentów z wielkokomórkowym chłoniakiem anaplastycznym. Na podstawie wyników analizy wieloczynnikowej wykazaliśmy, że poziom

ekspresji prokaspazy-3, obok stadium zaawansowania choroby, jest jednym z silniejszych czynników prognostycznych w chłoniakach nieziarniczych u dzieci

5. *Lucyna Maciejka-Kembłowska, Radosław Chaber, Grażyna Wróbel, Jadwiga Małdyk, Marta Kozłowska, Dominika Kulej, Bernarda Kazanowska, Halina Bubąta, Bożena Dembowska-Bagińska, Grażyna Karolczyk, Andrzej Kołtan, Elżbieta Wyrobek.:*

Clinical features and treatment outcomes of peripheral T-cell lymphoma in children. A current data report from Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (PPLLSG)

Adv.Med.Sci. 2016 Vol.61 no.2; s.311-316

praca oryginalna IF: 1.364 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Praca ta jest podsumowaniem doświadczeń Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków dotyczących leczenia dzieci z rozpoznaniem obwodowym chłoniakiem T-komórkowym. W wieku dziecięcym jest to bardzo rzadki nowotwór, o czym świadczy fakt, że w ciągu ostatnich 20 lat do polskiego rejestru zostało zgłoszonych 10 pacjentów. Epidemiologia ta jest zbieżna z liczbą zachorowań w innych krajach europejskich. Duża rzadkość występowania tego nowotworu powoduje, iż optymalny sposób postępowania i leczenia pozostaje niejasny i nie ma standardowych protokołów terapeutycznych. Wszyscy pacjenci włączeni do analizy byli leczeni innymi schematami CHT oraz grupa ta wykazywała się różnorodnymi podtypami histopatologicznymi. Na podstawie uzyskanych danych, według naszej oceny, najbardziej optymalną wydają się być chemioterapia dedykowana dla prekursorowych chłoniaków limfoblastycznych, w wyseloekcjonowanych grupach pacjentów skojarzona z allogeniczną transplantacją szpiku kostnego.

Poza wyżej wymienionymi publikacjami, do tego cyklu zaliczają się następujące prace wielośrodkowe, których tematyka dotyczy poprawy wyników leczenia oraz nowych możliwości diagnostyki obrazowej w chłoniakach ziarniczych i nieziarniczych.

7. *Mateusz Łasecki, Cyprian Olchowy, Dąbrówka Sokołowska-Dąbek, Anna Biel, Radosław Chaber, Urszula Zaleska-Dorobisz.:*

Modyfikacja sonoelastograficznych skal oceny węzłów chłonnych pod kątem chłoniaków - doniesienie wstępne

J.Ultrasonogr. 2015 Vol.15 no.60; s.45-55

Pkt. MNiSW/KBN: 10.000

8. *Tomasz Klekawka, Walentyna Balwierz, Angelina Moryl-Bujakowska, Helena Stanuch, Michał Matysiak, Roma Rokicka-Milewska, Barbara Sopyło, Beatrycze Kołakowska-Mrozowska, Katarzyna Krenke, Alicja Chybicka, Radosław Chaber, Danuta Sońta-Jakimczyk,*

Anna Janik-Moszant, Jacek Wachowiak, Małgorzata Kaczmarek-Kanold, Jerzy Kowalczyk, Teresa Odój, Anna Balcerska, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Mariusz Wysocki, Andrzej Kołtan, Maryna Krawczuk-Rybak, Katarzyna Muszyńska-Roślan, Małgorzata Stolarska.:

Czy obecność przetrwałej zmiany w śródpiersiu ma znaczenie prognostyczne w chorobie Hodgkina (HD) u dzieci?

Przegl.Lek. 2006 T.63 nr 1; s.21-24

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

*9. Walentyna Balwierz, Angelina Moryl-Bujakowska, Małgorzata Kaczmarek-Kanold, Jacek Wachowiak, Barbara Sopyło, Elżbieta Stańczak, Danuta Sońta-Jakimczyk, Anna Janik-Moszant, Alicja Chybicka, **Radosław Chaber**, Jerzy R. Kowalczyk, Teresa Odój, Anna Balcerska, Teresa Stachowicz-Stencel, Mariusz Wysocki, Andrzej Kołtan, Sylwia Kołtan, Maryna Krawczuk-Rybak, Katarzyna Muszyńska-Roślan, Grzegorz Zuj.:*

Ocena stanu zdrowia osób z zakończonym w dzieciństwie leczeniem choroby Hodgkina : raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków

Przegl.Lek. 2006 T.63 nr 1; s.25-28

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

*10. Walentyna Balwierz, Tomasz Klekawka, Angelina Moryl-Bujakowska, Michał Matysiak, Barbara Sopyło, Jacek Wachowiak, Małgorzata Kaczmarek-Kanold, Danuta Sońta-Jakimczyk, Anna Janik-Moszant, Alicja Chybicka, **Radosław Chaber**, Jerzy R. Kowalczyk, Małgorzata Mitura-Lesiuk, Anna Balcerska, Teresa Stachowicz-Stencel, Mariusz Wysocki, Andrzej Kołtan, Maryna Krawczuk-Rybak, Katarzyna Muszyńska-Roślan, Wojciech Młynarski, Małgorzata Stolarska, Grażyna Sobol, Maria Wieczorek, Grażyna Karolczyk, Agnieszka Urbanek-Dądela.:* **Czy dzieci z chorobą Hodgkina mogą być leczone wyłącznie chemioterapią?**

Przegl.Lek. 2010 T.67 nr 6; s.375-381

Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

c) badania nad zastosowaniem terapii genowej – oligonukleotydów antysensowych p/BCL-2 (ODN BCL-2) w onkologii dziecięcej

Od lat 90-tych jest prowadzonych wiele badań i prób klinicznych dotyczących możliwości zastosowania różnych metod terapii genowej w leczeniu nowotworów. Bezpośrednią przyczyną ich powstania jest aberracja genetyczna, toteż jej naprawa byłaby formą leczenia przyczynowego, a nie objawowego, jakim jest niszczenie już istniejących komórek nowotworowych. Opierając się na doniesieniach z tamtego okresu, które pokazywały obiecujące wyniki badań z zastosowania ODN BCL-2 w różnych nowotworach, np. w chłoniakach nieziarnicznych, przy braku istotnych toksyczności terapii, podjęliśmy próbę ich zastosowania w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu pod kierownictwem pani prof. dr hab. Alicji Chybickiej, w grupie kilkoro dzieci z zaawansowaną chorobą nowotworową, u których wyczerpano możliwości leczenia standardowego. Brak funduszy nie pozwolił na przeprowadzenie pełnego badania klinicznego oraz na wykonanie wszystkich testów molekularnych, dlatego uzyskane wyniki mogły być przedstawione

jedynie w formie doniesień zjazdowych. Jedno z nich zostało wyróżnione na sympozjum dotyczącym terapii genowej i transplantologii w Idar-Oberstein w 2001 roku nagrodą Best Abstract Award (punkt 5.3 autoreferatu). Dobrą odpowiedź kliniczną i wieloletnią remisję uzyskano po zastosowaniu ODN BCL-2 w skojarzeniu z chemioterapią tylko u jednego pacjenta z anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym (opis tego przypadku w publikacji nr 3 w punkcie 5b autoreferatu), jednak biorąc pod uwagę terminalny i subterminalny stan pacjentów, u których zastosowano ODN BCL-2, należy to uznać jako osiągnięcie. Późniejsze zmiany w prawie oraz brak funduszy spowodowały, iż ten projekt nie był dalej kontynuowany.

1. Alicja Chybicka, **Radosław Chaber**, Jacek Toporski, Marek Ussowicz.:

C-myb antisense oligonucleotides in the treatment of children with refractory acute lymphoblastic leukemia

W:9th Meeting of the European Society of Gene Therapy. Antalya (Turkey), November 2-4, 2001. Abstract book; poz.P169

2. Alicja Chybicka, **Radosław Chaber**, Jacek Toporski, Marek Ussowicz.:

Bcl-2 antisense oligonucleotides in the treatment of children with refractory acute lymphoblastic leukemia

W:9th Meeting of the European Society of Gene Therapy. Antalya (Turkey), November 2-4, 2001. Abstract book; s.98 poz.P 162

3. Alicja Chybicka, **Radosław Chaber**, Jacek Toporski.:

Antisense oligonucleotides in the treatment of two children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after auto-PBSCT

W:3 International Symposium on Transplantation & Gene-Therapy. Idar-Oberstoln (Germany) 2001. Abstracts; [1 s. nlb.]

4. A[licja] Chybicka, **R[adosław] Chaber**, J[acek] Toporski, M[arek] Ussowicz.:

Antisense oligonucleotides in the treatment of 3 children after PBSCT

W:Twelfth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris (France), February 4th-7th, 2002. Proceeding book; s.208

5. A[licja] Chybicka, **R[adosław] Chaber**, J[acek] Toporski.:

Bcl-2 antisense oligonucleotides in the treatment neoplastic disease in children

Cancer Detect.Prev. 2002 Vol.26 suppl.1; s.203 abstr.553

Program and abstracts of the 6th International Symposium Impact of Biotechnology on Cancer Diagnostic and Prognostic Indicators "Predictive oncology & intervention strategies". Paris (France), February 9-12, 2002

6. A[licja] Chybicka, **R[adosław] Chaber**, J[acek] Toporski.:

Bcl-2 antisense in the treatment of large cell anaplastic lymphoma with relapse after autologous hematopoietic cell transplantation - a case report

Bone Marrow Transplant. 2002 Vol.29 suppl.2; s.S197 abstr.P725

28th Meeting of Physicians, 18th Meeting of the Nurses Group and 1st Meeting of Data Management Group. Montreux (Switzerland), March 24-27, 2002

7. Alicja Chybicka, Grzegorz Dobaczewski, **Radosław Chaber**, Marek Ussowicz.:
Zastosowanie antysensu BCL2 u dziewczynki z ziarnicą złośliwą po autologicznym przeszczepieniu szpiku - opis przypadku
 W:V Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego "Aktualne problemy transplantologii klinicznej i doświadczalnej" : konferencja naukowo-szkoleniowa. Mikołajki, 19-21.04.2001. Streszczenia; poz.156
8. A[licja] Chybicka, R[adosław] Chaber, J[acek] Toporski, M[arek] Ussowicz.:
Antisense oligonucleotides in the treatment after auto-PBSCT of three children with hematological malignancies
 Rep.Pract.Oncol.Radiother. 2001 Vol.6 suppl.1; s.24 poz.11
 Abstracts submitted for the Symposium "Hematopoietic stem cell transplantation in children: Late complications and post-transplant leukemia relapse". Poznań, December 13-14th 2001
9. Alicja Chybicka, Grzegorz Dobaczewski, **Radosław Chaber**, Marek Ussowicz.:
Zastosowanie antysensu BCL2 u dziewczynki z nerczakiem zarodkowym. Opis przypadku
 W:IV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Cieplice Zdrój, 3-5 maja 2001 r. Streszczenia prac; s.122
10. A[licja] Chybicka, R[adosław] Chaber, M[arek] Ussowicz.:
Terapia genowa w leczeniu schorzeń onkologicznych i hematologicznych wieku rozwojowego
 W:I Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych. Bydgoszcz, 20-23 czerwca 2001. Streszczenia; poz.S-002
11. Alicja Chybicka, Marek Ussowicz, **Radosław Chaber**, Jacek Toporski.:
Zastosowanie terapii genowej w leczeniu schorzeń układu krwiotwórczego
 Acta Haematol.Pol. 2001 T.32 suppl.1; s.44-54
 XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Białystok, 12-15.IX.2001 r. Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

c) **diagnostyka i leczenie mięsaka Ewinga (ES)** – ten temat obejmuje następujące publikacje, które bezpośrednio wiążą się z tematem mojego cyklu prac habilitacyjnych. Niezadowalające wyniki leczenia w tym nowotworze dały impuls do poszukiwania molekularnych przyczyn niepowodzenia terapii oraz nowych czynników prognostycznych.

1. Raciborska A, Bilaska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Duczkowski M, Duczkowska A, Drabko K, **Chaber R**, Sobol G, Wyrobek E, Michalak E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.
Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. J Pediatr Surg. 2015 (praca oryginalna)
 IF 1,387, MNiSW 25 pkt.

W badaniu przedstawiano wyniki leczenia 38 pacjentów z ES, u których w momencie

rozpoznania stwierdzono izolowane zmiany przerzutowe w płucach. Przeprowadzona analiza pokazała, iż leczenie operacyjne izolowanych zmian w płucach jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Stosowane w określonej grupie pacjentów, w zależności od reakcji histologicznej po CHT neoadjuwantowej, poprawia ich rokowanie.

2. Raciborska A, Bilska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Drabko K, **Chaber R**, Pogorzała M, Połczyńska K, Godziński J, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.

Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma – are outcomes better than with radiation therapy?

J Pediatr Surg. 2014 Oct;49(10):1500-4. doi: 10.1016/j.pedsurg.2014.04.013 (praca oryginalna)

IF 1,387, KBN/MNiSW 25 pkt.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki leczenia grupy 39 chorych z ES z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w obrębie miednicy i/lub kości krzyżowej. U 15 zastosowano wyłącznie radioterapię, u 9 – wyłącznie hemipelwectomię, a u 15 hemipelwectomię w skojarzeniu z radioterapią. Wyniki leczenia u pacjentów, u których przeprowadzono zabieg operacyjny były znacząco lepsze niż pacjentów, u których zastosowano wyłącznie radioterapię (3-letni OS 78% lub 81% vs. 36%, $p=0.00083$). Ogólne wyniki leczenia pacjentów poddanych hemipelwectomii, nie różniły się istotnie od wyników leczenia wszystkich pacjentów z ES w Polsce w tym okresie. Powikłania zabiegu i jakość życia pacjentów były akceptowalne.

3. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, **Chaber R**, Pogorzała M, Wyrobek E, Połczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.

Vincristine, irinotecan and temozolomide in patients with refractory Ewing sarcoma.

Pediatr Blood Cancer. 2013 Oct;60(10):1621-5. doi: 10.1002/pbc.24621. Epub 2013 Jun 15 (praca oryginalna) **IF 2,562, KBN/MNiSW 25 pkt.**

Wznowa lub progresja mięsaka Ewinga rokuje źle. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki leczenia schematem CHT VIT – tj. winkrystyna, irinotecan, temozolamid, jako terapii ratującej u 22 pacjentów z nawrotową lub wyjściowo oporną na leczenie postacią ES. U 5 pacjentów obserwowano całkowitą remisję choroby (CR), u 7 częściową odpowiedź (PR), u 3 stabilizację choroby (SD), zaś u 7 progresję choroby. Całkowity współczynnik odpowiedzi klinicznej wynosił 68,1%, a średni okres do wystąpienia progresji to 3 miesiące. U 5 pacjentów udało się uzyskać dłuższe remisje z medianą czasu obserwacji 10.3 miesiący (2.1-46.5 mies.) z tym, że u 4 z nich po CHT VIT zastosowano megachemioterapię z autoPBSCT.

Nie obserwowano istotnych toksyczności związanych z tym schematem CHT.

4. Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, **Chaber R**, Sobol G, Pogorzala M, Wyrobek E, Potczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.

Validation of a multimodal treatment protocol for Ewing sarcoma – a report from the Polish Pediatric Oncology Group.

Pediatr Blood Cancer. 2014 Dec;61(12):2170-4 (praca oryginalna)

IF 2,386, KBN/MNiSW 25 pkt.

Niniejsza publikacja przedstawia analizę wyników leczenia 132 pacjentów pediatrycznych z ES w Polsce w latach 2000-2009. Osiągnięte rezultaty – 5 letnie przeżycie wolne od zdarzeń oraz 5-letnie całkowite przeżycie na poziomie odpowiednio 54.88% i 68.29% dla postaci zlokalizowanej oraz 36% i 42% dla postaci przerzutowej nie odbiega znacząco od wyników przedstawianych przez inne grupy badawcze. Wyniki leczenia pacjentów z guzem pierwotnym zlokalizowanym osiowo były gorsze niż pacjentów z postacią zlokalizowaną umiejscowioną poza miednicą (44% vs. 71%, $p = 0.00073$). Niepowodzenia leczenia były związane m.in. z takimi czynnikami jak wyjściowy stopień zaawansowania choroby, lokalizacja guza pierwotnego w miednicy, zła odpowiedź histologiczna po zakończeniu CHT indukcyjnej oraz rodzaju zastosowanej kontroli miejscowej guza.

5. Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, Michalak E, **Chaber R**, Pogorzala M, Potczyńska K, Sobol G, Wieczorek M, Muszyńska-Roślan K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galindo C, Dziuk M.

Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma.

Clin Transl Oncol 2015. DOI 10.1007/s12094-015-1351-6

praca oryginalna **IF 2,077, KBN/MNiSW 15 pkt.**

Publikacja przedstawia możliwości diagnostyczne oraz prognozowania wyników leczenia ES za pomocą badania 18F-FDG-PET/CT. Wyniki skorelowano z oceną histopatologiczną usuniętego guza. Wysoki wynik SUV po chemioterapii neoadiuwantowej w istotny sposób wpływa na rokowanie i koreluje z niską procentową odpowiedzią histopatologiczną, co wskazuje na brak wystarczającej odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie chemiczne. Należy podkreślić, że wynik pracy może być pomocny w oszacowaniu odpowiedzi na wstępną chemioterapię u pacjentów nieoperowanych. Możliwość oceny odpowiedzi guza na leczenie indukcyjne może w przyszłości pozwolić na wcześniejszą zmianę chemioterapii jeszcze przed zabiegiem operacyjnym. Dodatkowo praca wykazała, że badanie PET jest bardziej czułym badaniem do wykrywania zmian przerzutowych w kościach niż stosowana

powszechnie scyntygrafia kości.

6. Raciborska A, Bilska K, Filipp E, Drabko K, Rogowska E, **Chaber R**, Pogorzala M, Połczyńska K, Adrianowska N, Rodriguez-Galindo C, Maciejewski T.

Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy.

Pediatr Blood Cancer. 2014 Nov 15. doi: 10.1002/pbc.25304

praca oryginalna IF 2,386, KBN/MNiSW 25 pkt.

W badaniu przeanalizowano funkcję jajników w grupie 37 dziewcząt i młodych kobiet po zakończeniu leczenia mięsaka Ewinga. Chore podzielono na cztery grupy w zależności od zastosowanego leczenia (wyłącznie CHT; CHT + radioterapia (RTX); CHT + megaCHT z autologiczną transplantacją komórek macierzystych szpiku kostnego (aBMT), CHT+RTX+aBMT. Na podstawie ankiet, badania klinicznego, usg oraz badań hormonalnych określono funkcje jajników. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 lat od postawienia rozpoznania. U 67% badanych stwierdzono niewydolność funkcji jajników, w tym u wszystkich pacjentek, u których stosowano RTX i aż u 87,5% chorych poddanych aBMT niezależnie od stosowanej chemoprotekcji. U większości pacjentek po RTX i aBMT stwierdzono nieprawidłowe wartości FSH i LH. 37% dziewcząt prezentowało kliniczne objawy przedwczesnej menopauzy. Ryzyko względne RR niewydolności jajników u ozdrowieńców po leczeniu ES wyniosło: dla RTX 0,24 (p 0,059), dla aBMT 0,11 (p 0,04). Wielowariantowa analiza pokazała, że RTX jest znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności jajników po kompleksowym leczeniu ES, w przeciwieństwie do pacjentek leczonych jedynie CHT.

7. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Rogowska E, **Chaber R**, Pogorzala M, Wyrobek E, Połczyńska K, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.

Chemioterapia u dzieci i młodzieży z opornym na leczenie mięsakiem Ewinga.

Med Wieku Rozwoj. 2013 Apr-Jun;17(2):117-25

KBN/MNiSW 7 pkt.

W tej pracy poddano ocenie skuteczność konwencjonalnej chemioterapii w porównaniu z chemioterapią z wykorzystaniem stosunkowo nowych cytostatyków u dzieci i młodzieży z progresją lub ze wznową mięsaka Ewinga. Analizie poddano 42 pacjentów w wieku od 2,9 do 19,3 lat. Dwudziestu z nich otrzymało chemioterapię wielolekową PACE (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, tenipozyd), a 22 było leczonych wg protokołu VIT (winkrystyna, irynotekan, temozolomid). Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o badanie kliniczne, standardowe badania obrazowe oraz badania laboratoryjne. Prowadzono

dokumentację wszystkich występujących objawów niepożądanych. Do oceny wyników leczenia użyto skali WHO. Po analizie wykazano, iż skuteczność terapii wg schematu VIT była porównywalna z wynikami uzyskanymi stosowaniem schematu PACE. Objawy niepożądane przy stosowaniu schematu VIT były minimalne, w porównaniu do terapii prowadzonej wg schematu PACE, co przekłada się na skrócenie okresu hospitalizacji i wpływa na jakość życia pacjenta pomiędzy okresami stosowania chemioterapii. Schemat VIT jest także przydatny w przypadku wyczerpania dawek antracyklin (co często ma miejsce u tych pacjentów), lub innych przeciwwskazań do zastosowania konwencjonalnych cytostatyków.

d) inne prace

Wykaz moich pozostałych publikacji, w których byłem współautorem, został zamieszczony w załączniku nr 5 do autoreferatu

5.2 Podręczniki i monografie mojego współautorstwa:

- 1) **Radosław Chaber**: Rozdział „Ziarnica złośliwa - od objawu do rozpoznania”
Od objawu do nowotworu : wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci ; red. Alicja Chybicka;
Wrocław : Elsevier Urban & Partner, 2009; s.211-219; ISBN 978-83-7609-015-3
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- 2) **Radosław Chaber**: Rozdział „Osłabienie”
Od objawu do nowotworu : wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci ; red. Alicja Chybicka;
Wrocław : Elsevier Urban & Partner, 2009; s.117-118; ISBN 978-83-7609-015-3
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- 3) **Radosław Chaber**: Rozdział „Niedokrwistość wieku dziecięcego”
Medycyna rodzinna - co nowego? T.1 ; pod red. Andrzeja Steciwko;
Wrocław : Cornetis, 2010; s.559-566 ISBN 978-83-61415-13-8
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- 4) **Radosław Chaber**, Alicja Chybicka, Grzegorz Dobaczewski, Waldemar Gołębiowski, Ewa Gorkczyńska, Krzysztof Kałwak, Bernarda Kazanowska, Wojciech Pietras, Małgorzata Raś, Małgorzata Słociak, Krzysztof Szmyd, Jacek Toporski, Dominik Turkiewicz, Marek Ussowicz, Jadwiga Węclawek-Tompol, Dorota Wójcik, Grażyna Wróbel.:
Postęp w hematologii, onkologii i transplantacjach szpiku u dzieci. Skrypt dla studentów medycyny
Wrocław : Akad. Med., 2003; 227 s.

5.3 Otrzymane nagrody:

1. Best Abstract Award 3rd International Symposium on Transplantation & Gene Therapy; October 18-20, 2001 Idar-Oberstein, Germany za pracę pt. "Alicja Chybicka, Radosław Chaber, Jacek Toporski.: Antisense oligonucleotides in the treatment of two children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after auto-PBSCT"
2. IV Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Wrocław '99 - I miejsce w kategorii prac z dziedziny immunologii, hematologii, onkologii i pediatrii za pracę: „Rola cząstki adhezyjnej s-ICAM-1 w przebiegu klinicznym nowotworów u dzieci”
3. VI Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Wrocław 2001 - I nagroda za pracę „Ocena ekspresji białka bcl-2 u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną oporną na chemioterapię”
4. V Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych Wrocław 2000 II nagroda za pracę „Zmiany w jamie ustnej w przebiegu białaczek u dzieci”

5.4 Udział w projektach badawczych

1. Projekt badawczy finansowany ze środków finansowych Fundacji „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” we Wrocławiu FNRD.C200..14.005 pt. „**Zastosowanie analizy fraktalnej w diagnostyce radiologicznej (tomografia komputerowa) i czynnościowej (18-FDG pozytronowa tomografia emisyjna z CT) chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży**” – 2014-2018; kierownik projektu
2. Projekt badawczy finansowany ze środków finansowych Fundacji „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” we Wrocławiu (FNRD.C200.17.003) „**Kliniczne znaczenie zaburzeń ekspresji mikroRNA w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci**” – od 2018; współkierownik projektu ze strony Uniwersytetu Rzeszowskiego
3. Grant Komitetu Badań Naukowych N407 081439 pt. "**Badanie wpływu flawonów z tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis*) na wybrane mechanizmy odporności wrodzonej u dzieci chorych na ostrą białaczkę oraz ocena ich potencjalnego efektu cytotoksycznego na komórki białaczkowe (badania in vitro)**" – projekt realizowany wspólnie z Instytutem Immunologii PAN we Wrocławiu; 2009-2013r Wykonawca. Kierownik: prof. Zofia Błach-Olszewska
4. Badanie kliniczne niekomercyjne **EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents EuroNet-PHL-C1** – 2010-2013r.; wykonawca projektu
5. Badanie kliniczne niekomercyjne **European Network - Paediatric Hodgkin's Lymphoma Study Group (EuroNet - PHL) Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents EuroNet-PHL-C2** – od 2018; wykonawca projektu
6. Badanie kliniczne niekomercyjne: **Ewing 2008**, EudraCT numer: 2008-003658-13, Trial

Code: Ewing 2008 –wykonawca projektu

7. Grant promotorski Komitetu Badań Naukowych KBN 6PO5E 118 21 „**Rola i znaczenie białek bcl-2, p53 i c-myb w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci**” 2001-2004

8. Projekt badawczy Uniwersytetu Rzeszowskiego „**Ocena profilu ekspresji microRNA w ostrych białaczkach u dzieci**” – od 2017r.; kierownik projektu

9. Projekt badawczy Uniwersytetu Rzeszowskiego „**Spektrometria w optymalizacji diagnostyki histopatologicznej i terapii mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży**” 2016-2017 – kierownik projektu

10. Projekt badawczy Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ST-684 pt. „**Optymalizacja antybiotykoterapii amikacyną i wankomycyną u dzieci chorych na infekcje bakteryjne z gorączką neutropeniczną**” – 2014-2016r.; kierownik projektu

5.5 Recenzje publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

- recenzja dla World Journal of Pediatrics - 2013
- recenzja dla BMC Musculoskeletal Disorders - 2018

5.6 Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

- 2018 – invited speaker na konferencji 5th INTERM 2018 International Congress on Microscopy & Spectroscopy, Sentido Lykia Resort, Oludeniz Turkey; April 24-30 2018 – wygłosiłem wykład pt. Application of Infrared Spectroscopy in the Identification of Ewing Sarcoma
- 2018 – prezentacja ustna pt. “(Ostra)? białaczka limfoblastyczna” na IV Ogólnopolskiej Konferencji Hematologia Praktyczna 14-15.09.2018 w Rzeszowie
- 2017 – prezentacja ustna pt. „Współczesne standardy diagnozowania i leczenia chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży - *czego hematolog oczekuje od radiologa*” na IV Konferencji Naukowej Oddziałów Lubelskiego i Podkarpackiego PLTR „Diagnostyka obrazowa w onkologii” 13-14.10.2017 Sandomierz
- 2016 – prezentacja ustna pt. „Leczenie cytostatyczne w opiece paliatywnej dzieci z chorobą nowotworową – za i przeciw” – Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Serce i rozum – holistyczne formy wsparcia dziecka i jego rodziny w pediatrycznej opiece paliatywnej” Czarna, 15-17.04.2016

Jestem współautorem 59 doniesień zjazdowych na konferencjach krajowych oraz 30 na międzynarodowych. Szczegółowy spis doniesień został zamieszczony w załączniku do autoreferatu.

5.7 Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

- 2002 r. – staż w Europaisches Institut fur Forschung und Entwicklung von Transplantationsstrategien AG Idar-Oberstein, Niemcy

5.8 Działalność organizacyjna

1. Od 2015 roku jestem pierwszym kierownikiem nowo powstałej Kliniki Onkohematologii Dziecięcej Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie, który jest bazą kliniczną dla Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego. Od podstaw zorganizowałem pracę zespołu lekarskiego i pielęgniarskiego oraz wdrożyłem standardy diagnostyki i leczenia zgodne ze standardami Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Włączyłem Klinikę do prac Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz do Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych, których jesteśmy aktywnym członkiem już od 2015 roku. Zainicjowałem współpracę naukową z Laboratorium Biologii Molekularnej Zakładu Genetyki Ogólnej oraz z Katedrą Fizyki Doświadczalnej UR, co zaowocowało publikacjami w czasopiśmie z IF już w drugim i trzecim roku funkcjonowania Kliniki. Jesteśmy także współautorami wieloosobowych publikacji w ramach PTOiHDz oraz aktywnie uczestniczymy w niekomercyjnych badaniach klinicznych w ramach PPGBiCh oraz PPGGL.

2. Od roku 2016 jestem konsultantem wojewódzkim z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej dla województwa podkarpackiego

3. Pełnię funkcję z-cy przewodniczącego Oddziału Podkarpackiego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

4. Jestem/byłem członkiem komitetów naukowych konferencji

- XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatricznego, 05-07.09.2019, Rzeszów
- II Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Naukowej Młodych Naukowców oraz XVII Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych Wrocław 13-14.04.2012

oraz członkiem komitetów organizacyjnych konferencji naukowych:

- 2000, The International Intensive Course in Oncology SOCRATES/ERASMUS, Recent Advances in the knowlegde of cancer” part II, Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2-16.09
- 1999, The International Intensive Course in Oncology SOCRATES/ERASMUS, Recent Advances in the knowlegde of cancer part I, Akademia Medyczna we Wrocławiu 3-17.09
- 1997, Ogólnopolskie Sympozjum Onkologii Dziecięcej, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Książ 5-7 czerwca

5. 1997-2000 – byłem członkiem zarządu Studenckiego Towarzystwa Naukowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

5.9 Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

- Od 2000r, tzn. od kiedy rozpocząłem studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu, prowadzę ćwiczenia kliniczne ze studentami wydziału lekarskiego z przedmiotów: onkologia dziecięca, hematologia dziecięca i propedeutyka pediatrii, a od mianowania na stanowisko adiunkta w 2007r. także wykłady i seminaria kliniczne. W latach 2010-2015 byłem adiunktem dydaktycznym w Katedrze i Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu odpowiedzialnym za organizację dydaktyki dla roku III, IV, V i VI z przedmiotów klinicznych prowadzonych w tej jednostce.
- Od 2015 roku, po zamianie uczelni, stworzyłem program nauczania pediatrii dla studentów działającego od 2015 roku Kierunku Lekarskiego Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz organizację wykładów i zajęć klinicznych z tego przedmiotu.
- w latach 2008-2015 byłem wykładowcą na kursach specjalizacyjnych CMKP w ramach specjalizacji z pediatrii organizowanych przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu prezentując wykłady pt. „Chłoniak Hodgkina u dzieci” oraz „Diagnostyka i leczenie niedokrwistości”
- 2016-2018 – byłem wykładowcą na spotkaniach szkoleniowych dla pediatrów, neonatologów i diagnostów laboratoryjnych z województwa podkarpackiego
- od 2007 – wykładam onkologię i hematologię dziecięcą na kursach specjalizacyjnych dla pielęgniarzek w ramach specjalizacji pielęgniarstwo pediatryczne.
- 2015-2018 prowadziłem zajęcia z dietetyki pediatrycznej dla studentów III roku Dietetyki oraz z podstaw pediatrii dla studentów I roku Elektroradiologii
- prowadzę seminarium magisterskie i jestem opiekunem 12 prac magisterskich dla studentów dietetyki
- 2014 – wziąłem udział w akcji „Mam haka na raka” w ramach której miałem prezentację i pogadankę z uczniami szkół podstawowych i średnich w Sycowie
- 2017 – Wygłosiłem wykład popularnonaukowy pt. „Przeszczepianie komórek hematopoetycznych u dzieci w chorobach niehematologicznych” w ramach VII Rzeszowskiego Święta Transplantacji.
- jestem/byłem opiekunem stażu z onkologii i hematologii dziecięcej kilkudziesięciu lekarzy odbywających szkolenie specjalizacyjne z zakresu pediatrii

5.10 Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna

Realizowane obecnie i w przeszłości moje projekty badawcze są lub były realizowane we współpracy z ośrodkiem zagranicznym:

1. School of Chemistry. University of Bristol

oraz ośrodkami krajowymi:

1. Katedra i Klinika Transplantologii, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
2. Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
3. Centrum Innowacji i Transferu Wiedzy Techniczno-Przyrodniczej Uniwersytetu Rzeszowskiego
4. Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych UR. Laboratorium Biologii Molekularnej.
5. Instytut Immunologii Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.
6. Instytut Zootechniki - Państwowego Instytutu Badawczego w Balicach k. Krakowa

5.11 Członkostwo w organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Aktualnie jestem członkiem:

1. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
2. The European Society for Paediatric Oncology (*SIOP Europe* or *SIOPE*)
3. Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – z-ca przewodniczącego Oddziału Podkarpackiego
4. The International Society for Clinical Spectroscopy (CLIRSPEC)
5. Polskie Towarzystwo Pediatryczne

6. Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie 38 publikacje (po uzyskaniu tytułu doktora –33), w tym 32 (28) prac oryginalnych, 3(3) prace poglądowe oraz 3(2) opisów przypadków. Ponadto autorstwo lub współautorstwo 11 rozdziałów w podręcznikach, 1 monografii, 89 streszczeń zjazdowych oraz 4 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism.

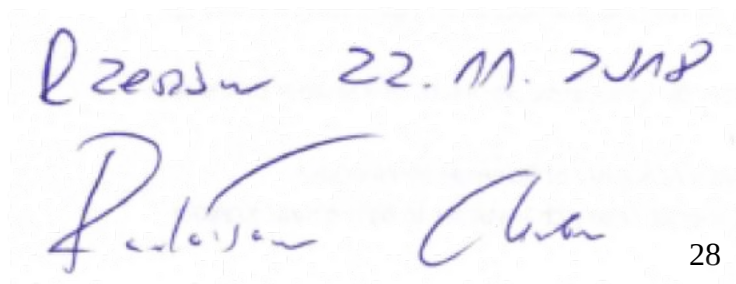
Sumaryczna punktacja za wszystkie prace oryginalne, poglądowe oraz opisy przypadków wynosi: 54,193 (54,193) pkt IF i 678 (657) pkt. MNiSW.

W 12 pracach jestem pierwszym autorem, w 6 pracach drugim autorem, a w 4 pracach jestem ostatnim autorem.

Punktacja cyklu publikacji przedłożona jako rozprawa habilitacyjna, który obejmuje 4 prace oryginalne wynosi : IF :11,946. MNiSW: 130 pkt

Aktualna (13.11.2018) liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 127 wg Web of Science Core Collection i 144 wg (Scopus)

Indeks Hirscha (wg WoS i Scopus) wynosi 6.



Rzeszów 22.11.2018
Pawel Chmura