

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie**

**Katedra i Klinika Hematologii**

**Wydziału Lekarskiego UJ CM**

## **Autoreferat**

**Artur Jurczyszyn**

Kraków 2015

**1. Imię i nazwisko:** ARTUR JURCZYSZYN

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - podanie nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.**

- 1996 r. - **lekarz** - dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, nr 1110/163/96;
- 2000 r. - **lekarz chorób wewnętrznych** - dyplom uzyskania pierwszego stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem prof. dr hab. med. Aleksandra B. Skotnickiego, nr 2314/141/2000;
- 2003 r. - stopień naukowy **doktora nauk medycznych** - nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z dnia 17.10.2003 r. na podstawie rozprawy, pod tytułem: „*Cytokiny w patogenezie szpiczaka mnogiego*”. Promotor pracy: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki. Nr dyplomu: 2430;
- 2004 r. - **specjalista chorób wewnętrznych** - dyplom uzyskania tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych pod kierunkiem prof. dr hab. med. Aleksandra B. Skotnickiego, nr 0705/2004.1/20;
- 2007 r. - **specjalista hematolog** - dyplom uzyskania tytułu specjalisty w zakresie hematologii pod kierunkiem dr hab. med. Tomasza Sachy, nr 0745/2007.2/4;

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- Od 1996 r. jestem zatrudniony na stanowisku (aktualnie starszego) asystenta Oddziału Klinicznego Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.
- Od 2014 r. jestem zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Urodziłem się 17 czerwca 1971 roku w Przemyślu. W latach 1978–1986 uczęszczałem do Szkoły Podstawowej nr 4 w Przemyślu, a dalszą naukę kontynuowałem w klasie o profilu matematyczno-fizycznym w II Liceum Ogólnokształcącym w Przemyślu. W 1990 roku rozpocząłem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie (od roku 1993 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum). Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego ukończyłem w roku 1996. Następnie w latach 1996-97 odbyłem staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym w Krakowie. Od skończenia studiów w 1996 roku jestem nieprzerwanie związany z Kliniką Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, gdzie pełnię obowiązki starszego asystenta. Od 2014 roku jestem zatrudniony dodatkowo na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum kierowanej przez prof. dr hab. med. Aleksandra B. Skotnickiego.

W Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego uzyskałem I-szy i II-gi stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych (odpowiednio w 2000 i 2004 roku) oraz obroniłem pracę doktorską pt.: „*Cytokiny w patogenezie szpiczaka mnogiego*” (promotor: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki), uzyskując 17.10.2003 roku stopień naukowy doktora nauk medycznych. W 2007 roku zostałem specjalistą w dziedzinie hematologia.

Od kilkunastu lat zajmuję się głównie leczeniem chorych z dyskracjami plazmocytowymi, przede wszystkim ze szpiczakiem plazmocytowym. Od 10 lat aktywnie uczestniczę w pracach naukowych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. W roku 2015 zostałem członkiem Zarządu PGSz. W ciągu ostatnich kilkunastu lat rozwijam temat diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego, amyloidozy oraz choroby Waldenstroema w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Obecnie pod moją opieką jest kilkuset pacjentów z tymi rozpoznaniem. Optymalne leczenie poza podawaniem chemioterapii i terapii wspomagającej oparte jest o współpracę interdyscyplinarną z nefrologiem, radioterapeutą, radiologiem, neurologiem, ortopedą, lekarzem chorób zakaźnych oraz neurochirurgiem. Aktualnie w Klinice Hematologii prowadzimy badania naukowe nad nowymi lekami: pomalidomid, carfilzomib, elotuzumab i daratumumab. W ciągu ostatnich lat odbyłem staże naukowe w Dana Farber Cancer Institute w Bostonie oraz Hackensack University Medical Center w New Jersey. Dzięki tej współpracy wprowadziliśmy nowy protokół mobilizacji komórek macierzystych w procedurze przeszczepowej, oparty na oryginalnej koncepcji połączenia dwóch cytostatyków (CTX-VEP) oraz czynnika wzrostu (G-CSF) u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wspólnie z prof. dr hab. med. Aleksandrem B. Skotnickim jestem redaktorem III-tomowej monografii

pt.: „Szpiczak mnogi”. Ponadto współpracuję naukowo od kilku lat z prof. dr hab. med. Marcinem Majką z Zakładu Transplantologii z Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii Instytutu Pediatrii UJ CM, dr med. Jackiem Czepielem z Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych UJ CM oraz z dr biol. Joanną Gdulą-Argasińską z Zakładu Radioligandów Katedry Farmakobiologii Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. W planach mam dalszą współpracę naukową oraz rozwijanie działalności międzynarodowej w zakresie leczenia dyskrazji plazmocytowych. Załączam pięć listów z poparciem od: prof. Kennetha Andersona (Dana Farber Cancer Insitute), prof. Jorge J. Castillo (Dana Farber Cancer Insitute), prof. Moriego Gertza (Mayo Clinic), prof. Rubena Niesvizkiego (Weill Cornell Medical College) oraz prof. Davida H. Vesole (MedStar Georgetown University Hospital).

**4. Wskazane osiągnięcia wynikające 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.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego**

Na rozprawę habilitacyjną składa się cykl 7 publikacji dotyczących szpiczaka plazmocyтового pod tytułem: "***Szpiczak plazmocytowy – wybrane zagadnienia dotyczące biologii i leczenia***". W skład prac wchodzi sześć artykułów oryginalnych oraz jedna praca pogładowa. We wszystkich publikacjach jestem pierwszym autorem. Prace ukazały się drukiem w czasopismach ujętych w bazie Journal Citation Reports o sumarycznym współczynniku oddziaływania **IF = 11,281** oraz liczbie punktów **MNiSW = 131**. Publikacje zaliczają się do dziedziny nauk podstawowych i ukazują wybrane zagadnienia kliniczne. Prace dotyczą problematyki chorych na szpiczaka plazmocyтового i związane są ściśle z moimi zainteresowaniami naukowymi związanymi z tym nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego.

***b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa***

1. **Artur Jurczyszyn\***, Jacek Czepiel\*, Joanna Gdula-Argasińska\*, Anna Czapkiewicz, Grażyna Biesiada, Mirosław Dróżdż, Wiliam Perucki, Jorge J. Castillo.: [Erythrocyte membrane fatty acids in multiple myeloma patients.](#) **Leukemia Research. 2014 Oct; 38 (10):1260-5. doi: 10.1016/j.leukres.2014.08.009. IF – 2,351; pkt. MNiSW: 25;**

\* - Oznaczeni autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tego artykułu

Mój wkład to: koncepcja i projekt badania, opracowanie wyników badań, dostarczenie danych kliniczno-laboratoryjnych, opieka kliniczna nad wybranymi pacjentami i przygotowanie manuskryptu. Swój udział oceniam na 30%.

2. **Artur Jurczyszyn\***, Jacek Czepiel\*, Joanna Gdula-Argasińska\*, Paweł Paśko, Anna Czapkiewicz, Tadeusz Librowski, Wiliam Perucki, Aleksandra Butrym, Jorge J. Castillo, Aleksadner B. Skotnicki.: [Plasma fatty acid profile in multiple myeloma patients.](#) **Leukemia Research. 2015 Apr; 39(4):400-5. doi: 10.1016/j.leukres.2014.12.010. IF – 2,351; pkt. MNiSW: 25;**

\* - Oznaczeni autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tego artykułu

Mój udział w przygotowanej pracy: koncepcja i przygotowanie badania, dostarczenie danych kliniczno-laboratoryjnych, opieka kliniczna nad wybranymi pacjentami oraz napisanie publikacji. Swój udział oceniam na 30%

3. **Artur Jurczyszyn**, Joanna Gdula-Argasińska, Agata Kosmaczewska, Aleksnader B. Skotnicki.:[The role of the bone marrow microenvironment in the pathogenesis of multiple myeloma.](#) **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2015 Apr 22;69:521-33. doi: 10.5604/17322693.1150216. IF: 0,573; pkt. MNiSW: 15;**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na koncepcji i przygotowaniu pracy oraz napisaniu publikacji. Swój udział oceniam na 80%

4. **Artur Jurczyszyn**, Ryszard Czepko, Mariusz Banach, Bartosz Godlewski, Ryszard Adam Czepko, Przemysław Masłowski, Aleksander B. Skotnicki.: [Percutaneous Vertebroplasty for Pathological Vertebral Compression Fractures Secondary to Multiple Myeloma – Medium – Term and Long-Term Assessment of Pain Relief and Quality of Life](#) **Advances in Clinical and Experimental Medicine** 2015, 24, 4, 651-656. doi: 10.17219/acem/38556. IF – 1,095; **pkt. MNiSW: 15;**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na koncepcji, zaprojektowaniu i przygotowaniu pracy, opiece klinicznej nad pacjentami oraz napisaniu publikacji. Swój udział oceniam na 70%.

5. **Artur Jurczyszyn**, David H. Vesole, Joanna Gdula-Argasińska, Agnieszka Giza, Daria Zawirska, Jolanta Baster, Zbigniew Walter, Dorota Węglarska, Agnieszka Dadej, Jorge J. Castillo, Aleksander B. Skotnicki: [Efficacy and Safety of Stem Cell Mobilization With Cyclophosphamide and Etoposide versus Cyclophosphamide Alone.](#) **Przegląd Lekarski.** 2015. Vol 72, 11, 606-610. **pkt. MNiSW: 6**

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomyśle, przygotowaniu badania oraz wykonaniu badania w części klinicznej, opiece nad pacjentami wybranymi do badania oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

6. **Artur Jurczyszyn**, Magdalena Olszewska-Szopa, Adam S. Vesole, David H. Vesole, David S. Siegal, Paul G. Richardson, Claudia Paba-Prada, Natalie S. Callander, Hubert Huras, Aleksander B. Skotnicki. [Multiple Myeloma in pregnant women – a Review of the literature and a Case Series.](#)

**Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2015 - w druku**

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.11.020> IF – 2,020; pkt. MNiSW: 25

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomysśle, zebraniu wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

7. **Artur Jurczyszyn**, Magdalena Olszewska-Szopa, Vania Hungria, Edvan Crusoe, Tomas Pika, Michel Delforge, Xavier Leleu, Leo Rasche, Ajay K. Nooka, Agnieszka Druzd-Sitek, Jan Walewski, Julio Davila, Jo Caers, Vladimir Maisnar, Morie Gertz, Massimo Gentile, Dorotea Fantl, Giuseppe Mele, David H. Vesole, Andrew J. Yee, Chaim Shustik, Suzanne Lentzsch, Sonja Zweegman, Alessandro Gozzetti, Aleksander B. Skotnicki, Jorge J. Castillo [Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients.](#)

**Leukemia and Lymphoma, 2015 - w druku,**

(ID: 1128542 DOI:10.3109/10428194.2015.1128542) ; IF – 2,891; pkt. MNiSW: 25

Mój udział w przygotowanej pracy polegał na pomysśle, przygotowaniu badania, zebraniu wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Swój udział oceniam na 70%.

Oświadczenia współautorów dotyczące udziału merytorycznego w opublikowanych pracach przedstawiono w załączniku nr 7; załącznik ten zawiera też listy poparcia od pięciu profesorów z USA.

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

## **1. Wprowadzenie**

Szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma, MM) jest chorobą układu krwiotwórczego wykraczającą jednak poza zaburzenia w szpiku kostnym i krwi obwodowej, gdyż jego następstwa obejmują zmiany w zakresie układu immunologicznego, kostnego, naczyń krwionośnych, nerek oraz układu nerwowego. W związku ze złożoną patogenezą tej choroby i jej wielonarządowymi skutkami, włączenie do współpracy specjalistów z innych dziedzin medycyny wydaje się stwarzać szansę osiągnięcia optymalnego wyniku terapii. Taka kompleksowa, wielospecjalistyczna i długotrwała opieka nad pacjentem może wydatnie przyczynić się do przedłużenia i poprawy jakości życia chorych na MM.

W ciągu ostatnich piętnastu lat dokonał się ogromny postęp obejmujący zarówno poznanie biologii szpiczaka plazmocyтового, diagnostyki jak i wprowadzenie nowych metod leczenia. MM stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych i około 15% nowotworów układu krwiotwórczego. Szacuje się, iż na tę chorobę na świecie cierpi ponad 1.000 000 ludzi, zaś w Polsce około 10 000 osób. Z uwagi na ciągłe starzenie się populacji liczba chorych z tym schorzeniem będzie stale się zwiększać.

Rozwój komórki plazmatycznej w MM przebiega wieloetapowo i jest regulowany przez sieć cytokin, które są wytwarzane przez monoklonalne komórki plazmatyczne oraz mikrośrodowisko szpiku kostnego. W biologii MM istotną rolę odgrywa proces nowotworzenia naczyń krwionośnych w podścielisku szpiku kostnego nazywany neoangiogenezą. Zjawisko to jest istotnym elementem patomechanizmu powstawania i rozwoju zmian w MM oraz odgrywa ważną rolę w progresji choroby. Przyleganie komórek plazmatycznych do komórek podścieliska zwiększa wydzielanie cytokin proangiogennych i



prozapalnych. W wyniku proliferacji nowotworowych komórek plazmatycznych dochodzi do zaburzeń równowagi pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi.

Poznanie zaburzeń genetycznych i mechanizmów molekularnych, prowadzących do klonalnego rozrostu plazmocytozów oraz wpływających na przebieg szpiczaka, pozwoliło na opracowanie i zastosowanie nowych leków. Poprawa wyników leczenia w ostatnim dwudziestoleciu XX wieku była wynikiem wprowadzenia megachemioterapii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Wydłużenie zaś całkowitego czasu przeżycia chorych na szpiczaka uzyskane w ciągu ostatnich 15 lat wiązało się z wprowadzeniem do terapii innowacyjnych leków i nowoczesnego leczenia wspomagającego.

W zaprezentowanych poniżej pracach przedstawiono dane dotyczące m.in. biologii choroby, zaburzeń immunologicznych, roli kwasów tłuszczowych, czynników prognostycznych, charakterystyki histopatologicznej i immunofenotypowej nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych. Omówiono obowiązujące wybrane standardy terapii, leczenie choroby kostnej, możliwości zastosowania zabiegów neurochirurgicznych i ortopedycznych oraz przedstawiono rzadkie sytuacje kliniczne takie, jak ciąża i zajęcie skóry w przebiegu nowotworu.

Intencją każdej z moich prac było dążenie do poszerzenia stanu wiedzy dotyczącej szpiczaka plazmocytozowego. Od początku pracy klinicznej moje zainteresowania naukowe koncentrowały się na nowoczesnej diagnostyce i terapii chorych na dyskrację plazmocytozową. Obiektem szczególnego zaś zainteresowania było zastosowanie nowych leków, m.in.: carfilzomibu, pomalidomidu, elotuzumabu, daratumumabu oraz ich wpływ na angiogenezę w szpiczaku plazmocytozowym. Wyniki moich badań, które zostały przedstawione w cyklu publikacji podsumowuję poniżej.

## 2. Szpiczak plazmocytowy - wybrane zagadnienia dotyczące biologii i leczenia

**P-1 Artur Jurczyszyn, Jacek Czepiel, Joanna Gdula-Argasińska, Anna Czapkiewicz, Grażyna Biesiada, Mirosław Drożdż, William Perucki, Jorge J. Castillo; *Erythrocyte membrane fatty acids in multiple myeloma patients. Leuk. Res.* 2014, Vol. 38, 10, 1260-1265. (IF = 2,351; KBN/MNiSW = 25)**

Transformacja zdrowych komórek w nowotworowe zmienia znacząco metabolizm glukozy i lipidów. Nasilenie lipogenezy potwierdza wzrost aktywności kompleksu syntazy kwasów tłuszczowych (Fat Acid Synthase, FAS). Uważa się, iż synteza kwasów tłuszczowych *de novo* odgrywa rolę w procesie nowotworowym. Wykazano, iż zmiany w ekspresji FAS są istotne w procesie wzrostu nowotworów, wpływają na proliferację komórek i inkorporację lipidów w błony komórek nowotworowych. Coraz więcej danych wskazuje na to, że potencjalnym celem leczenia chorób nowotworowych, w tym szpiczaka plazmocytozowego, może być represja kompleksu syntazy kwasów tłuszczowych.

Celem pracy było porównanie profilu kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów u chorych na szpiczaka plazmocytozowego i u zdrowych ochotników. Błony krwinek czerwonych u pacjentów ze szpiczakiem charakteryzował wyższy poziom nasyconych kwasów tłuszczowych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-6. Wykazano ponadto mniejszą zawartość jednonienasyconych oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3, w porównaniu do próbek pobranych od osób zdrowych. Stosunek kwasów tłuszczowych n-3 do n-6 był istotnie statystycznie niższy u chorych na szpiczaka. Wyniki przeprowadzonej analizy klasterowej wykazały odmienne grupowanie poszczególnych kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Kwasy tłuszczowe pełnią istotną rolę biologiczną w ustroju, początkowo poznano ich funkcje energetyczne i budulcowe. Kolejne badania pozwoliły odkryć, iż stanowią one istotny element licznych, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych szlaków sygnałowych, związanych głównie ze stanem zapalnym. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, tj. kwas linolowy i kwas  $\alpha$ -linolenowy, są niezbędnymi składnikami diety człowieka, ponieważ nie są syntezowane przez organizm. Stąd dieta jako czynnik środowiskowy, przy obecności, na przykład zaburzeń układu immunologicznego, może wpływać na rozwój wielu schorzeń człowieka. Nieprawidłowy poziom poszczególnych kwasów tłuszczowych z grupy PUFA (Polyunsaturated Fatty Acids) oraz zaburzenie równowagi pomiędzy kwasami n-6 i n-3 w błonach erytrocytów u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, w porównaniu do osób zdrowych, może być skutkiem stanu zapalnego i zmian w obrębie mikrośrodowiska nowotworu. W wyniku nadmiernej proliferacji patologicznych plazmocytoów dochodzi do zwiększenia syntezy nowych błon biologicznych. Skutkuje to hipermetabolizmem kwasów tłuszczowych, szczególnie kwasu arachidonowego (n-6) będącego jednym ze składników błon biologicznych. Prowadzić to może do powstawania pochodnych, eikozanoidów dienowych, głównych mediatorów stanu zapalnego, które uczestniczą również w procesach karcynogenezy oraz odgrywają istotną rolę w rozwoju i progresji nowotworu.

Na podstawie danych uzyskanych w prezentowanej pracy można stwierdzić, że profil kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów może być uznany za biomarker nowotworu i stanowić wskaźnik diagnostyczny oceny odpowiedzi na leczenie szpiczaka plazmocytoowego.

Proces modyfikacji składu kwasów tłuszczowych w błonie czerwonych krwinek stanowi wskaźnik zaburzeń gospodarki tłuszczowej i występuje wcześniej niż zmiany w składzie lipoproteinowym osocza. Wyniki naszych badań podkreślają znaczenie, jakie kwasy tłuszczowe mogą mieć w procesie powstawania nowotworów. Stwierdzenie zmian w profilu

kwasów tłuszczowych błon erytrocytów u chorych na szpiczaka rozszerza wiedzę dotyczącą biochemii lipidów i mechanizmu molekularnego szpiczaka plazmocytoowego. Obserwacje te mogą być również pomocne w wyjaśnieniu mechanizmu aktywacji szlaków biochemicznych zachodzących w trakcie chemioterapii.

Przyszłość leczenia w szpiczaku plazmocytoowym wygląda bardzo obiecująco. Możliwe, że zastosowanie nowych metod leczenia w połączeniu z odpowiednią dietą bogatą w kwasy tłuszczowe n-3, które są prekursorami mediatorów lipidowych o charakterze przeciwzapalnym i wygaszającym zapalenie oraz są agonistami dla czynników transkrypcyjnych PPARs (peroxisome proliferator activated receptors) będzie miało pozytywny wpływ na reakcję na leczenie i czas przeżycia pacjentów.

**P-2 Artur Jurczyszyn, Jacek Czepiel, Joanna Gdula-Argasińska, Paweł Paško, Anna Czapkiewicz, Tadeusz Librowski, William Perucki, Aleksandra Butrym, Jorge J. Castillo, Aleksander Bartłomiej Skotnicki; *Plasma fatty acid profile in multiple myeloma patients. Leuk. Res.* 2015, Vol. 39, 4, 400-405 (IF = 2,351; KBN/MNiSW = 25)**

Nowotwory, jako choroby wielogenowe, prowadzą m.in. do zaburzeń głównych torów metabolicznych, w tym szlaków węglowodanowo-lipidowych. Zwiększenie hydrolizy triacylogliceroli i syntezy fosfolipidów, niezbędnych do tworzenia błon w intensywnie proliferujących komórkach nowotworowych oraz synteza eikozanoidów biorących udział w regulacji tych procesów skutkuje hipermetabolizmem kwasów tłuszczowych, charakterystycznych dla wielu chorych na nowotwory. Skład kwasów tłuszczowych w osoczu odzwierciedla, zarówno syntezę endogenną tych związków, jak i ich podaż wraz z dietą i może być stosowany jako bioindykator.

Jednym z czynników ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego jest otyłość. Implikacje związane z profilem kwasów tłuszczowych w osoczu, a stopniem ryzyka rozwoju

czy progresji MM nie są dobrze poznane. Postuluje się, iż zaburzenie równowagi w syntezie pro- i przeciwzapalnych cytokin, spowodowanych zmianami proporcji n-3/n-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach biologicznych, jest jednym z czynników, które mogą promować wzrost i przeżycie komórek nowotworowych.

Celem badania było porównanie zawartości kwasów tłuszczowych w osoczu u 60 chorych na szpiczaka plazmocytozy i 60 zdrowych ochotników. Zauważyliśmy istotne różnice w profilu kwasów tłuszczowych osocza między tymi dwiema grupami. Zwiększone stężenia kwasów nasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 u chorych na szpiczaka, wskazują na zwiększoną syntezę endogenną, prawdopodobnie ze względu na nadekspresję desaturaz i elongaz. Przeprowadzona analiza skupień wykazała ponadto różnice w proporcjach kwasów tłuszczowych w osoczu między osobami chorymi, a zdrowymi ochotnikami. Różnice w profilu kwasów tłuszczowych u pacjentów z MM, w porównaniu z osobami zdrowymi, a zwłaszcza stosunek n-3 / n-6, może być związany z ograniczoną podażą n-3 w diecie, przewlekłym stanem zapalnym i obecnością pro-zapalnych, aktywnych pochodnych kwasu arachidonowego.

Wyniki naszych badań pozwalają lepiej zrozumieć potencjalną rolę metabolizmu kwasów tłuszczowych w rozwoju szpiczaka. Zwracają uwagę na to, że działanie egzogennych i endogennych kwasów tłuszczowych może wpływać nie tylko na mikrośrodowisko nowotworowe, ale również na odpowiedź immunologiczną organizmu. Odpowiednie nawyki żywieniowe mogłyby pomóc w zapobieganiu lub opóźnianiu postępu nowotworu oraz wspomagać leczenie onkologiczne. n-3 PUFA mogą być stosowane jako "nutraceutyki" w celu modyfikacji składu kwasów tłuszczowych w błonach biologicznych. Wykazano, że kwasy tłuszczowe n-3 hamują wzrost i indukują apoptozę w różnych liniach komórek nowotworowych. Ostatnie wyniki wskazują, że n-3 PUFA działają synergistycznie z

chemioterapeutykami. Profil kwasów tłuszczowych w surowicy mógłby pełnić funkcję biomarkera o działaniu prognostycznym.

**P-3 Artur Jurczyszyn, Joanna Gdula-Argasińska, Agata Kosmaczewska, Aleksander Bartłomiej Skotnicki; *Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego.***

*Postępy Hig. Med. Dośw.* **2015**, Vol. 69, 521-533. (IF =0,573; KBN/MNiSW = 15)

Szpiczak plazmocytowy jest jednym z najczęstszych złośliwych nowotworów hematologicznych. Pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. Od dziesięcioleci podstawą leczenia była terapia z zastosowaniem leków cytostatycznych i immunosupresyjnych. Ponieważ szpiczak najczęściej występuje w populacji pacjentów w podeszłym wieku źle tolerujących agresywną terapię, nieswoiste czyli niecelowane podejścia lecznicze prowadziły często do skrócenia przeżywalności pacjentów. Intensywne badania nad MM, umożliwiły identyfikację oddziaływań międzycząsteczkowych zachodzących między komórkami MM, a szpikowym mikrośrodowiskiem nowotworu (mesenchymal stromal cells, MSC), odpowiedzialnych za rozwój choroby i powiązanych z nią powikłań, takich jak osteolityczne zmiany kostne. Poznanie molekularnych mechanizmów działania cząsteczek adhezyjnych, cytokin i szlaków sygnałowych, uczestniczących w rozwoju i progresji MM, doprowadziło do opracowania nowoczesnych, celowanych terapii, poprawiających jakość życia pacjentów i znacznie wydłużających medianę czasu ich przeżycia. Badania dowodzą, że komórki MSC charakteryzuje zdolność do pobudzania wzrostu nowotworowych plazmocytoów. Komórki te uczestniczą w aktywacji limfocytów T i komórek NK stanowiących elementy odpowiedzi przeciwnowotworowej, co wskazuje na właściwości immunomodulujące komórek MSC.

W pracy omówiono czynniki związane z plazmocytoami MM lub mikrośrodowiskiem nowotworu prowadzące do progresji MM i procesu niszczenia kości. Znaczący postęp w badaniach nad biologią tej ciągle nieuleczalnej choroby i wykazanie niezwykle istotnej roli

mikrośrodowiska szpiku kostnego w rozwoju i progresji MM doprowadziły do opracowania nowych celowanych form terapii skierowanych na określone białka i szlaki sygnałowe, co znacznie poprawiło perspektywy dla poprawy jakości życia i wydłużenia czasu przeżycia pacjentów z MM.

Omówiono także stan wiedzy dotyczący molekularnych mechanizmów patogenetycznych sprzyjających progresji nowotworu i prowadzących do niszczenia tkanki kostnej, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia oddziaływań plazmocytoz szpiczakowych ze szpikowym mikrośrodowiskiem nowotworu.

**P-4 Artur Jurczyszyn, Ryszard Czepko, Mariusz Banach, Bartosz Godlewski, Ryszard Adam Czepko, Przemysław Masłowski, Aleksander B. Skotnicki ; *Percutaneous vertebroplasty for pathological vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma - medium-term and long-term assessment of pain relief and quality of life. Adv. Clin. Exp. Med. 2015, 24, 4, 651-656. (IF = 1,095; KBN/MNiSW = 15)***

Bardzo ważna jest współpraca interdyscyplinarna i kompleksowe podejście do chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym. Z uwagi na rozsiałą osteolizę u pacjentów istnieje wysokie ryzyko powstania złamań kompresyjnych kręgosłupa oraz złamań innych kości. Jako leczenie wspomagające w większości przypadków chorych stosowano terapię w formie wertybroplastyki przezskórnej lub kyfoplastyki. Skuteczność tych metod leczenia w przypadku szpiczaka została poparta względnie niewielką liczbą badań.

Celem pracy była ocena średnio- i długoterminowego łagodzenia bólu oraz poprawy jakości życia u chorych na szpiczaka plazmocytozowego po zastosowaniu wertybroplastyki przezskórnej.

Z grupy 34 pacjentów włączonych do badania, u których przy użyciu wertybroplastyki wzmocniono łącznie 131 kręgów, 7 chorych wyłączono w toku obserwacji z uwagi na zgon w związku z progresją szpiczaka. Z pozostałych 27 pacjentów (81,5% pierwotnej liczby)

jedynie 22 chorych wyraziło zgodę na dalszą obserwację oraz udział w badaniu. Ocenę aktywności życiowej i poziomu bólu wyrażano za pomocą kwestionariusza Oswestry i wizualnej skali analogowej (visual analogue scale, VAS) przed wertebroplastyką i 10 miesięcy po zabiegu (obserwacja średnioterminowa) oraz w obserwacji długoterminowej trwającej średnio 4,5 do 5 lat. Łagodzenie bólu i poprawa jakości życia, oceniane po 10 miesiącach od zabiegu różniły się istotnie statystycznie w porównaniu do oceny przed zabiegiem. Poziom bólu zmniejszył się średnio o 4,7 punktów w skali VAS, a przeciętna poprawa jakości życia wynosiła 27,7% według kwestionariusza Oswestry. Nie zanotowano żadnych powikłań neurologicznych ani ogólnych. Po upływie średnio 4,5 do 5 lat w obserwacji długoterminowej nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie łagodzenia bólu i poprawie jakości życia u 5 pacjentów, u których taka obserwacja była możliwa.

Wertebroplastyka przeszskórna jest względnie bezpiecznym zabiegiem wzmacniania kręgow stosowanym w przypadku wystąpienia objawowych złamań trzonów kręgowych u pacjentów ze szpiczakiem. W większości przypadków zaawansowanej choroby, w których dochodzi do zapadania się trzonów kręgowych zabieg ten stanowi doskonałą metodę łagodzenia bólu i poprawy jakości życia. Wyniki długoterminowej obserwacji były każdorazowo dobre. Jednak w celu potwierdzenia wiarygodności uzyskanych wyników należy przeprowadzić badania na większej liczbie pacjentów. Wertebroplastyka przeszskórna jest prostą, skuteczną i bezpieczną metodą leczenia złamań kompresyjnych kręgow w przypadku chorych na szpiczaka, która zapewnia trwałe, wieloletnie łagodzenie bólu wraz z poprawą jakości życia.

**P-5 Artur Jurczyszyn, David H. Vesole, Agnieszka Giza, Daria Zawirska, Joanna Gdula-Argasinska , Jolanta Baster , Zbigniew Walter , Dorota Węglarska , Agnieszka Dadej, Jorge J. Castillo, Aleksander B. Skotnicki; *Efficacy and safety of stem cell mobilization with cyclophosphamide plus etoposide versus cyclophosphamide alone.***



Zastosowanie wysokodozowanej chemioterapii w szpiczaku plazmocytowym (MM) to aktualnie standard postępowania akceptowany na całym świecie. Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych jest wykonywana przy pomocy różnych metod. W naszych badaniach porównaliśmy skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cyklofosfamidu z etopozydem (CTX-VEP) i samego cyklofosfamidu (CTX) w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z MM. Analiza polegała na porównaniu wyników leczenia w grupie 48 pacjentów ze szpiczakiem poddanych chemioterapii CTX-VEP (CTX: 2000 mg/m<sup>2</sup> – VEP: 200 mg/m<sup>2</sup>) i G-CSF (7-10 ug/kg) oraz w grupie kontrolnej 43 pacjentów mobilizowanych samym CTX (CTX: 2000-5000 mg/m<sup>2</sup>) i G-CSF (7-10 ug/kg). Obie grupy nie różniły się pod względem liczby wykonanych procedur aferezy, ilości zebranego materiału przeszczepowego, mediany liczby zebranych komórek CD34+, odsetka pacjentów, którzy uzyskali liczbę komórek co najmniej 5 x 10<sup>6</sup>/kg oraz występowania powikłań nie hematologicznych po chemioterapii. Średnia skumulowana dawka G-CSF podana pacjentom w grupie CTX-VEP była znacząco mniejsza w porównaniu z grupą CTX (p<0,001). Częstość występowania małopłytkowości po mobilizacji w grupie CTX była wyższa w porównaniu z CTX-VEP (p<0,001), co było najpewniej związane z użytą wyższą dawką CTX. Analizy mediany czasu do osiągnięcia liczby płytek krwi > 20 x 10<sup>9</sup>/l (10 vs 11 dni, p = 0,004) oraz mediany czasu do odnowy granulocytów > 50 x 10<sup>9</sup>/l (11 vs 13 dni, p <0,001) w okresie okołoprzeszczepowym w fazie regeneracji hematopozy wykazała istotnie krótsze czasy odnowy hematologicznej u pacjentów leczonych wg protokołu CTX-VEP w porównaniu do otrzymujących sam CTX. Powyższe wyniki wskazują na to, iż połączenie CTX-VEP jest przynajmniej tak samo skuteczne jak sam CTX, ale może być od niego bezpieczniejsze (mniejsza częstość małopłytkowości oraz krótszy czas odnowy hematologicznej w okresie poprzyszczepowym). Nowa metoda mobilizacji CTX-VEP

krwiotwórczych komórek macierzystych jest porównywalna z samym CTX i może być rozważana jako alternatywny sposób postępowania, zwłaszcza w przypadku, gdy ze względów finansowych nie jest możliwe zastosowanie innych, znacznie droższych czynników stosowanych w mobilizacji komórek krwiotwórczych (plerixafor). Aktualnie wydaje się, iż każdorazowo u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zastosowany indywidualny protokół mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych w celu uzyskania jak największej liczby komórek, które zostaną wykorzystane w czasie tandemowej procedury przeszczepowej, która znacząco wydłuża całkowity czas przeżycia chorych.

**P-6. Artur Jurczyszyn, Magdalena Olszewska-Szopa, Adam S. Vesole , David H. Vesole, David S. Siegal, Paul G. Richardson , Claudia Paba-Prada , Natalie S. Callander, Hubert Huras, Aleksander B. Skotnicki. [Multiple Myeloma in pregnant women – a Review of the literature and a Case Series.](#) *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2015 IF – 2,020; pkt. MNiSW: 25**

Szpiczak plazmocytowy (MM) zwykle dotyka starszych osób z medianą wieku 67-70 lat, a tylko 3-5% przypadków rozpoznaje się przed ukończeniem 40 roku życia. W związku z tym, ciąża rzadko występuje u pacjentek z MM i jak dotąd w literaturze opisano jedynie 37 przypadków ciąży w czasie choroby. W pracy tej opisano kolejnych 5 przypadków tej rzadkiej sytuacji klinicznej. Objęły one szerokie spektrum klinicznych manifestacji choroby, w tym pozaszpikowe guzy plazmocytowe, niewydolność nerek, hiperkalcemię oraz progresję do białaczki plazmocytovej. Rozpoznanie MM w czasie trwania ciąży może sprawiać trudności, ponieważ niektóre z objawów, takich jak bóle kostne w okolicy lędźwiowej oraz niedokrwistość, można przypisać ciąży. Należy zwrócić uwagę, iż badania obrazowe w czasie ciąży są przeciwwskazane w związku z narażeniem płodu na promieniowanie rentgenowskie. Wskazane jest wykorzystanie rezonansu magnetycznego, gdyż badanie to wydaje się być bezpieczne w ciąży. Należy mieć też na uwadze, że w przypadku, gdy pacjentka chce

kontynuować ciążę, to opcje terapeutyczne są obecnie bardzo ograniczone. Lista leków, które mogą być bezpiecznie u kobiet w ciąży ograniczona jest do glikokortykosteroidów. Ponadto każda kontynuacja ciąży w tej skomplikowanej sytuacji ma oczywiste odległe skutki psychospołeczne dla chorej i rodziny, biorąc pod uwagę zwłaszcza nadal nieuleczalny charakter MM. Dobór skutecznego i bezpiecznego leczenia jest trudny, szczególnie w sytuacji, gdy oczekiwane jest utrzymanie ciąży. Pomimo, iż niektórzy autorzy postulują, że ciąża może prowadzić do progresji MM, to liczba danych na ten temat jest bardzo ograniczona i nie ma pełnej zgody w tej kwestii. Warto, też podkreślić, że dostępne dane wskazują, iż pomimo wcześniactwa i małej masy urodzeniowej noworodka, stan zdrowia dzieci urodzonych przez kobiety z MM jest dobry. Nie ma w związku z tym jednoznacznych wytycznych odnośnie diagnostyki i opieki w czasie ciąży, nie mniej wraz z pojawieniem się wielu nowych metod leczenia oraz poprawy wyników terapii, istnieje potrzeba zwrócenia uwagi na tą rzadką sytuację w przebiegu nowotworu.

**P-7. Artur Jurczyszyn, Magdalena Olszewska-Szopa, Vania Hungria, Edvan Crusoe, Tomas Pika, Michel Delforge, Xavier Leleu, Leo Rasche, Ajay K. Nooka, Agnieszka Druzd-Sitek, Jan Walewski, Julio Davila, Jo Caers, Vladimir Maisnar, Morie Gertz, Massimo Gentile, Dorotea Fantl, Giuseppe Mele, David H. Vesole, Andrew J. Yee, Chaim Shustik, Suzanne Lentzsch, Sonja Zweegman, Alessandro Gozzetti, Aleksander B. Skotnicki, Jorge J. Castillo [Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients](#), *Leukemia and Lymphoma*, 2015, IF – 2,891; pkt. MNiSW: 25**

Naciek skóry w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego (MM) to bardzo rzadki i nietypowy problem kliniczny. Bardzo niewiele sytuacji zajęcia skóry przez MM zostało opisanych w literaturze, głównie jako pojedyncze opisy przypadków. W pracy

przeanalizowaliśmy wyniki kliniczne, immunohistochemiczne i cytogenetyczne u 53 chorych z zajęciem skóry, co za każdym razem zostało potwierdzone w badaniu histopatologicznym wycinków skórnych. Jak dotąd to obecnie w literaturze największa grupa chorych na świecie opisana szczegółowo z tą rzadką sytuacją kliniczną. Średni czas od diagnozy MM do zajęcia skóry wynosił 2 lata. Wykazano, iż problem dotyka częściej przypadków postaci IgA i pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich. Nie stwierdzono negatywnej korelacji pomiędzy obecnością CD56 MM i infiltracją skóry. Okazało się, że nacieki skórne w przebiegu szpiczaka spotykane są u chorych z MM w każdym stadium choroby (ISS I, II i III) oraz nie odnotowano szczególnych częstszych nieprawidłowości cytogenetycznych w tej rzadkiej sytuacji klinicznej. Pacjenci ze skórną postacią MM mają wyjątkowo złe rokowanie z medianą przeżycia całkowitego (OS) wynoszącą jedynie 8,5 miesiąca od zajęcia skóry. Ponadto u pacjentów z postacią IgA i plazmablastycznym obrazem w histopatologii czas OS jest znacząco krótszy. Obecnie nie ma szczególnego standardu postępowania i opieki nad pacjentami z zajęciem skóry w przebiegu MM. Dlatego też, z medianą czasu przeżycia wynoszącą mniej niż rok od chwili rozpoznania nacieków skórnych w MM ta sytuacja kliniczna pozostaje nadal wyzwaniem terapeutycznym. Kolejne badania i obserwacja są wskazane u większej liczby chorych.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):**

### **a. analiza bibliometryczna:**

**Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR),**

**zgodnie z rokiem opublikowania: IF 126,817 ;**

**KBN/MNiSW = 1076,5 IC = 118,61**

Jestem autorem 63 publikacji pełnotekstowych o łącznej wartości **IF – 126,817 ;**

punktacji KBN/MNiSzW – **1076,5 ; IC = 118,61**

W skład moich publikacji pełnotekstowych wchodzi:

- Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe: **28 IF - 121,418; MNiSzW -790 pkt**
- Prace poglądowe: 33 **IF- 5,333 ; MNiSzW - 207 pkt**
- Opisy przypadków: 8 **IF- 0,066 ; MNiSzW - 35 pkt**
- Rozdziały w podręcznikach: 12

**Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 126**

**Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 5**

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 9.12.2015 r. zamieszczona w *załączniku nr 6*.

## **6. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt 1) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych**

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

### **6.1 Prace związane ze szpiczakiem plazmocytowym (współpraca z Polską Grupą Szpiczakową PTHiT)**

1) **Artur Jurczyszyn**, Magdalena Olszewska-Szopa, Szymon Fornagiel, Aleksander Skotnicki. *Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu szpiczaka plazmocytowego - opis przypadku i przegląd literatury. Acta Haematol. Pol.* **2015**, Vol. 46, 3, 242-247. (KBN/MNiSW = 4).

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu szpiczaka to istotny problem kliniczny, prawdopodobnie nie zawsze rozpoznawany. Zdarza się zaledwie u 1% chorych. Z powodu skąpych danych w literaturze brak jest wytycznych na temat jego diagnostyki oraz leczenia. Opisaliśmy dane kliniczne i laboratoryjne chorej z zajęciem OUN w przebiegu szpiczaka. Istnieje potrzeba publikowania oraz analizowania nowych przypadków zajęcia OUN w szpiczaku, by w przyszłości ułatwić postępowanie z takimi chorymi.

2) Anna Dmoszyńska, Adam Walter-Croneck, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Beata Stella-Hołowiecka, Jan Walewski, Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Elżbieta

Wiater, Ewa Lech-Marańda, Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki, Krzysztof Jamroziak, Tadeusz Robak, **Artur Jurczyszyn**, Joanna Mańko, Aleksander Skotnicki, Sebastian Giebel, Iwona Hus, Ryszard Czepko, Janusz Meder, Bogdan Małkowski, Krzysztof Giannopoulos. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015*. *Acta Haematol. Pol.* **2015**, Vol. 46, 3, 159-211. (KBN/MNiSW = 4).

Nowe leki wprowadzone do leczenia w ostatnich latach u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym spowodowały uzyskanie lepszych odpowiedzi i wydłużenie całkowitego przeżycia. Obecnie zalecenia dla większości chorych w pierwszej linii terapii obejmują: bortezomib, talidomid i lenalidomid. Leczenie indukcyjne należy połączyć z konsolidacją oraz terapią podtrzymującą. Obecnie zaleca się, biorąc pod uwagę nowoczesne biomarkery aktywnej choroby, aby rozpocząć terapię u niektórych pacjentów wcześniej, ponadto procedury transplantacyjne mogą być oferowane chorym w starszym wieku ale w dobrym stanie klinicznym. W artykule opisano również terapeutyczne rekomendacje dla makroglobulinemii Waldenströma oraz innych dyskrazji plazmocytoowych.

**3) Monika Joks, Artur Jurczyszyn, Maciej Machaczka, Aleksander B. Skotnicki, Mieczysław Komarnicki.** *The roles of consolidation and maintenance therapy with novel agents after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma*. *Eur. J. Haematol.* **2015**, Vol. 94, 2, 109-114. (IF = 2,066; KBN/MNiSW = 25).

Włączenie nowych leków, w tym leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomów, do schematów leczenia indukującego remisję wraz z późniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych u osób ze szpiczakiem plazmocytoowym spowodowało zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu przeżycia. Istotnym celem terapii jest utrzymanie, a nawet poprawa odpowiedzi na leczenie. W większości badań klinicznych odnotowano wydłużenie czasu przeżycia bez wykazanej progresji choroby po leczeniu konsolidacyjnym i podtrzymującym. W niektórych stwierdzono również wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Jednak nieprzerwane leczenie może generować istotne koszty i wiązać się z występowaniem znaczących działań niepożądanych, dlatego wciąż budzi kontrowersje. Decyzje dotyczące leczenia konsolidującego i podtrzymującego należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie, w oparciu o przewidywane korzyści i ryzyko.

**4) Artur Jurczyszyn, Norbert Grząsko, Jan Maciej Zaucha.** *Dwu-, trzy- i czterolekowe schematy w leczeniu pierwszoliniowym szpiczaka plazmocytoowego z uwzględnieniem efektów terapii z zastosowaniem bortezomibu*. *Acta Haematol. Pol.* **2014**, Vol. 45, 1, 26-34, 39. (KBN/MNiSW = 4).

Bortezomib został zarejestrowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w 2003 roku. W większości badań chorzy otrzymywali bortezomib i deksametazon lub prednizon, dlatego wydaje się, że standardem jest obecnie połączenie bortezomibu z kortykosteroidami i dodanie talidomidu lub lenalidomidu jest dobrą opcją. Oparte na bortezomibie złożone schematy terapeutyczne okazały się bardzo skuteczne w terapii indukującej pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, a odsetek odpowiedzi po ich zastosowaniu sięga w niektórych badaniach 100% z bardzo dużą proporcją odpowiedzi najlepszej jakości. W świetle opisanych badań wydaje się, że największe korzyści z pierwszoliniowego leczenia bortezomibem mogliby odnieść chorzy w starszym wieku, pod warunkiem zastosowania mniej złożonych schematów lub zredukowania dawek leków w celu ograniczenia ryzyka działań niepożądanych. Inne grupy pacjentów, u których stosowanie bortezomibu mogłoby być zasadne, to chorzy z obecnością źle rokujących zmian cytogenetycznych, niewydolnością nerek i bardzo zaawansowanym szpiczakiem wymagającym szybkiego uzyskania remisji choroby.

**5) Artur Jurczyszyn, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Anna Engel, Aleksandra Butrym, Grzegorz Mazur, Aleksander Bartłomiej Skotnicki. *POMALIDOMID - nowy immunomodulujący lek w terapii szpiczaka plazmocytoowego. Acta Haematol. Pol.* 2014, Vol. 45, 2, 171-178. (KBN/MNiSW = 4).**

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem został zarejestrowany w lutym 2013 roku w USA oraz w sierpniu 2013 roku w Unii Europejskiej do leczenia chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym. Lek ten można stosować u chorych po więcej niż dwóch schematach leczenia, w tym terapii lenalidomidem i bortezomibem. Dotychczasowe wyniki wskazują, że lek ten wydłuża czas wolny od progresji oraz wydłuża całkowite przeżycie. Profil toksyczności leku obejmuje przed wszystkim supresję szpiku kostnego.

**6) Sebastian Grosicki, Agnieszka Barchnicka, Artur Jurczyszyn, Anida Grosicka. *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Expert Rev. Hematol.* 2014, Vol. 7, 2, 173-185. (IF = 4,297; KBN/MNiSW = 20).**

Bortezomib jest pierwszym inhibitorem proteasomów badanym u ludzi. Wykazano szczególną przydatność kliniczną bortezomibu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, gdzie jako jedyny spośród nowych leków stosowanych w monoterapii wydłuża czas przeżycia. W przypadku nieprzerwanego stosowania bortezomibu istotnym problemem okazała się jego neurotoksyczność, którą udało się ograniczyć w sposób znaczący, gdy lek podawano podskórnie lub raz w tygodniu. Bortezomib został dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu pacjentów z postępującym szpiczakiem plazmocytoowym w monoterapii lub w skojarzeniu z prednisonem i melfalanem u osób dotychczas nieleczonych, które nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation, AH SCT), a także w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem u dotychczas nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym kwalifikujących się do AH SCT. Badania kliniczne koncentrują się na zastosowaniu bortezomibu w skojarzeniu z innymi nowymi lekami w nadziei na dalszą optymalizację leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym.

**7) Artur Jurczyszyn, Bogdan Małkowski, Jacek Czepiel, Aleksander Bartłomiej Skotnicki. *Znaczenie technik obrazowych w nowoczesnym leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Prz. Lek.* 2014, Vol. 71, 4, 221-230. (KBN/MNiSW = 6).**

Głównym objawem szpiczaka plazmocytoowego, czyli szpiczaka mnogiego (*multiple myeloma* – MM) są patologiczne zmiany kostne. Techniki obrazowania są przydatne w prawidłowym określaniu stadium choroby, obserwacji kontrolnej po zastosowaniu leczenia oraz w przewidywaniu rokowania i prognozy. W niedalekiej przyszłości badania radiograficzne całego ciała mogą zostać zastąpione bardziej czułymi technikami, na przykład niskodawkową tomografią komputerową (CT) całego ciała. Obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego (MRI) stanowi standard w ocenie nacieków w szpiku kostnym kręgosłupa, pozwalając na przewidywanie ryzyka złamań kręgów. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) skojarzona z CT (PET-CT) dostarcza istotnych informacji na temat rozległości zmian chorobowych w całym ciele, w tym w tkankach miękkich i stanowi najlepsze narzędzie odróżniania choroby aktywnej od nieaktywnej po zastosowaniu leczenia. Wchodząca na rynek diagnostyki obrazowej technika PET-MR ma szanse na upowszechnienie właśnie u chorych na MM. Perspektywne wykorzystanie nowych technik obrazowania w praktyce klinicznej pomoże w najbliższej przyszłości zoptymalizować postępowanie terapeutyczne w indywidualnych przypadkach MM.

**8) Artur Jurczyszyn, Wojciech Legieć, Grzegorz Helbig, Marek Hus, Sławomira Kyrzcz-Krzemień, Aleksander Bartłomiej Skotnicki. *New drugs in multiple myeloma - role of carfilzomib and pomalidomide. Współcz. Onkol.* 2014, Vol. 18, 1, 17-21. (KBN/MNiSW = 15).**

Karfilzomib (CFZ), epoksyketon wykazujący swoiste działanie chymotrypsynopodobne, jest inhibitorem proteasomów drugiej generacji o istotnej aktywności u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. 20 lipca 2012 r. Urząd ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) w Stanach Zjednoczonych dopuścił do obrotu CFZ z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej stosowano co najmniej dwie linie leczenia, w tym bortezomib (BORT) oraz lek immunomodulujący i wykazano progresję choroby w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia. Pomalidomid (POM) jest nowym lekiem immunomodulującym (IMiDs) cechującym się silniejszym działaniem przeciwszpiczakowym w warunkach *in vitro* w porównaniu ze starszymi IMiDs - talidomidem i lenalidomidem (LEN). 8 lutego 2013 r. Urząd ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych dopuścił do obrotu POM z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej stosowano co najmniej dwie linie leczenia, w tym LEN i BORT i wykazano progresję choroby w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia. Zarówno CFZ jak i POM to bardzo obiecujące leki, które mogą znacząco przedłużyć życie chorym, przy akceptowalnych objawach ubocznych.

9) Walter-Croneck A, Grzasko N, Soroka-Wojtaszko M, **Artur Jurczyszyn**, Torosian T, Rymko M, Nowicki A, Druzd-Sitek A, Lech-Maranda E, Madro E, Zielinska P, Grygoruk-Wisniowska I, Blonska D, Usnarska-Zubkiewicz L, Potoczek S, Iskierka E, Masternak A, Holojda J, Dawidowska D, Gawron L, Barchnicka A, Olszewska-Szopa M, Rybicka M, Gontarska A, Jachalska A, Rzepecki P, Subocz E, Boguradzki P, Charlinski G, Dzierzak-Mietla M, Wisniewska-Piaty K, Swistek W, Kopacz A, Blajer-Olszewska B, Swiderska A, Dmoszynska A. *Case-adjusted bortezomib-based strategy in routine therapy of relapsed/refractory multiple myeloma shown to be highly effective--a report by Polish Myeloma Study Group*. Leuk Res. 2014 Jul;38(7):788-94. doi: 10.1016/j.leukres.2014.04.011. Epub 2014 May 4 (IF- 2,351 KBN/MNiSW- 25)

To badanie obserwacyjne miało na celu ocenę odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia i toksyczności opartych na bortezomibie zindywidualizowanych schematów leczenia w warunkach rzeczywistych u 708 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym opornym na leczenie lub nawrotowym. Bortezomib stosowano w skojarzeniu z antracyklinami, steroidami, talidomidem, lekami alkilującymi lub w monoterapii. Wskaźnik ORR wyniósł 67,9% w przypadku szpiczaka opornego na leczenie i 69,9% w przypadku szpiczaka nawrotowego. Mediana PFS wyniosła 14 miesięcy, a OS - 57 miesięcy. U pacjentów odpowiadających na leczenie uzyskano 67,0-procentowe prawdopodobieństwo całkowitego czasu przeżycia wynoszącego 4 lata. U 33,1% pacjentów odnotowano objawy toksyczności. Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3/4) zgłoszono u 35,9% pacjentów: działania neurotoksyczne (16,7%), neutropenię (9,2%), małopłytkowość (8,5%), i zakażenia (6,5%). Oparte na bortezomibie zindywidualizowane schematy leczenia stanowią w praktyce klinicznej skuteczną terapię ratującą życie, zapewniając miarodajne wskaźniki przeżycia u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym przy dopuszczalnej toksyczności.

10) **Artur Jurczyszyn**, Jacek Czepiel, Grażyna Biesiada, Joanna Gdula-Argasińska, Dorota Cibor, Danuta Owczarek, William Perucki, Aleksander B. Skotnicki; *HGF, sIL-6R and TGF- $\beta$ 1 play a significant role in the progression of multiple myeloma*. *J. Cancer*. 2014, Vol. 5, 7, 518-524. (IF = 3,271; KBN/MNiSW = 25)

Przez ostatnie kilka lat pojawiło się wiele doniesień o istotnym znaczeniu cytokin prozapalnych i proangiogennych w rozwoju i przebiegu szpiczaka plazmocytowego. Aby potwierdzić te doniesienia postanowiliśmy sprawdzić, czy istnieje różnica w stężeniach konkretnych cytokin i ich rozpuszczalnych receptorów w osoczu krwi między chorymi na szpiczaka plazmocytowego i zdrowymi ochotnikami. Badanie zostało przeprowadzone na 76 pacjentach ze szpiczakiem plazmocytowym w wieku od 22 do 77 lat ( $60 \pm 10$  lat) i 35 zdrowych członkach grupy kontrolnej w wieku od 20 do 63 lat ( $33 \pm 10$  lat). Stężenia interleukiny-6 (IL-6),



b-FGF, wątrobowego czynnika wzrostu (HGF), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i transformującego czynnika wzrostu –  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) oraz rozpuszczalnych receptorów IL-6 (sIL-6R) i VEGF (sVEGF-R2) w osoczu krwi zostały zmierzone testem immunoenzymatycznym. Zaobserwowano znacząco wyższe poziomy stężenie IL-6 ( $13,65 \pm 42,61$  i  $1,04 \pm 1,12$  pg/ml,  $p=0,006$ ), HGF ( $2174 \pm 2714$  i  $648 \pm 130$  pg/ml,  $p<0,001$ ), b-FGF ( $7,92 \pm 10,78$  i  $2,54 \pm 5,38$  pg/ml,  $p<0,001$ ) oraz sIL-6R ( $37,1 \pm 14,2$  i  $25,3 \pm 6,4$  ng/ml,  $p=0,003$ ) w osoczu krwi u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu do zdrowych ochotników (wartości w nawiasach podano odpowiednio). Poziom stężenia sVEGF-R2 w osoczu był znacznie niższy u chorych na szpiczaka w porównaniu do członków grupy kontrolnej (odpowiednio  $7518 \pm 2119$  i  $8725 \pm 1281$  pg/ml,  $p<0,001$ ). Zauważyliśmy odwrotną współzależność między długością leczenia a poziomem sIL-6R i TGF- $\beta_1$  w osoczu. Stężenia HGF, b-FGF, IL-6 i sIL-6R w osoczu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym były wyższe w porównaniu do zdrowych ochotników. U chorych odpowiadających na terapię przeciwnowotworową dochodziło do zmniejszenia nie tylko wyjściowego stężenia sIL-6R, ale również TGF- $\beta_1$  w osoczu u chorych na szpiczaka co może stanowić o ich wartości prognostycznej. Stężenie HGF w osoczu krwi w naszych badaniach stanowi optymalny wskaźnik prognostyczny do rozróżniania pacjentów, u których choroba postępuje i tych, którzy reagują na leczenie. Spośród badanych przez nas czynników będących najlepszymi wskaźnikami dotyczącymi rokowania HGF wykazywał znaczące różnice między chorymi pogrupowanymi według klinicznych kryteriów odpowiedzi. Stężenie HGF było średnio dwukrotnie wyższe u pacjentów z zaawansowaną chorobą w porównaniu z tymi, u których choroba nie postępowała. Wyższe stężenia HGF wiązały się z krótszym czasem przeżycia.

**11) Artur Jurczyszyn, Agata Kosmaczewska, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.**  
*Daratumumab - przełomowy lek w terapii szpiczaka plazmocyтового. Postępy Hig. Med. Dośw. (Online) 2014, Vol. 68, 1352-1360. (IF =0,573; KBN/MNiSW = 15).*

Monoklonalne przeciwciało anti-CD38 (daratumumab, DARA) charakteryzuje się szerokim spektrum aktywności przeciwszpiczakowej i w 2014 roku stało się przełomowym lekiem w terapii szpiczaka plazmocyтового. Doświadczenia kliniczne dotychczas zebrane ze stosowania daratumumabu są obiecujące pod względem profilu toksyczności leku oraz jego skuteczności w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocyтовым, jak również w chorobie de novo rozpoznanej. Jako receptor powierzchniowy ulegający równomiernej ekspresji w plazmocytach i wpływający na fundamentalne zdolności komórek takie, jak zasiedlanie organu pochodzenia (homing), adhezja i migracja, CD38 stanowi atrakcyjny punkt terapii w leczeniu MM. Jednak wyzwaniem w rozwoju daratumumabu jest jego potencjalna toksyczność wynikająca z faktu, że CD38 ulega ekspresji na powierzchni wielu innych typów komórek, w tym krwinek białych, komórek szpikowych, nabłonkowych, mięśniowych i nerwowych. W związku z tym pierwszy wprowadzany u ludzi protokół badań I fazy obejmował plan ostrożnej eskalacji dawki, w którym dawka początkowa wynosiła 0,005 mg/kg. Uzyskane dane nt. toksyczności były w dużej mierze uspokajające, ponieważ choć stwierdzono ograniczoną liczbę przypadków toksyczności ograniczających dawkę, nie osiągnięto maksymalnej dawki tolerowanej (MTD). Poziom odpowiedzi przeciwnowotworowych obserwowany w warunkach badania I fazy nie ma żadnego precedensu dla zastosowania monoklonalnych przeciwciał w MM. Dla porównania, monoklonalne przeciwciało anti-CS1, elotuzumab, wykazywało minimalną aktywność w monoterapii, nie wywołując obiektywnych odpowiedzi w badaniu I fazy z eskalacją dawki i okazało się być najbardziej obiecujące w skojarzeniach z lenalidomidem i bortezomibem. Faktycznie, stopień odpowiedzi obserwowanych w przypadku daratumumabu dla dawek 4 mg/kg i wyższych przypomina aktywność przeciwnowotworową obserwowaną we wczesnych badaniach nad monoterapią talidomidem (32% odpowiedzi ze zmniejszeniem poziomu białka M w surowicy), lenalidomidem (odsetek odpowiedzi minimalnych lub lepszych na poziomie 26%) czy bortezomibem (odsetek odpowiedzi minimalnych lub lepszych na poziomie 38%). Choć aktywność przeciwnowotworowa daratumumabu w monoterapii opornego/nawrotowego MM jest znaczna, działanie leku może być najistotniejsze w schematach z udziałem innych środków o innych, komplementarnych mechanizmach działania przeciwszpiczakowego. Aktualnie toczą się badania oceniające stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, gdzie jak dotychczas uzyskano zachęcające wyniki dotyczące tolerancji i odpowiedzi. Ponadto, jest całkiem prawdopodobne, że DARA wejdzie w skład schematów leczenia pierwszego rzutu MM, gdzie istnieje możliwość jeszcze większego zwiększenia głębokości i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Rozwój daratumumabu wymaga jeszcze wielkich nakładów pracy, jednak dotychczas uzyskane rezultaty dają powód do ostrożnego optymizmu w kwestii możliwości dodania nowej klasy leków do rosnącego arsenału terapii przeciwszpiczakowych, a tym samym poprawy wyników klinicznych uzyskiwanych u pacjentów cierpiących na ten nieuleczalny i stanowiący olbrzymie wyzwanie nowotwór hematologiczny. Obecnie w

Klinice Hematologii CM UJ prowadzone jest badanie Castor, gdzie możemy obserwować wyjątkową skuteczność oraz dobrą tolerancję leczenia daratumumabem.

**12)** Anna Dmoszyńska, Adam Walter-Croneck, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Beata Stella-Hołowiecka, Jan Walewski, Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Elżbieta Wiater, Ewa Lech-Marańda, Joanna Mańko, Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki, Krzysztof Jamroziak, Tadeusz Robak, **Artur Jurczyszyn**, Aleksander Skotnicki, Krzysztof Giannopoulos. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013. Acta Haematol. Pol.* **2013**, Vol. 44, 1, 3-47. (IC = 9; KBN/MNiSW = 4).

W ostatnich latach wprowadzono kilka nowych leków do leczenia szpiczaka plazmocytoowego (MM), co pozwala na uzyskanie bardzo dobrych odpowiedzi u większości pacjentów. Schematy terapeutyczne oparte na talidomidzie, lenalidomidzie i bortezomibie zaleca się do standardowej terapii, zaś pacjentów będących kandydatami do wysoko-dozowanej terapii w połączeniu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych kwalifikuje się w wielu ośrodkach do tej bezpiecznej procedury. W sytuacji nawrotu choroby podaje się schematy oparte na powyższych lekach w różnych kombinacjach. Integralną częścią terapii MM jest leczenie konsolidujące i leczenie podtrzymujące. W naszej pracy opisano również terapeutyczne rekomendacje dla makroglobulinemii Waldenströma oraz innych rzadkich dyskrazji plazmocytoowych..

**13)** S. Giebel, T. Kruzel, T. Czerw, M. Sadus-Wojciechowska, J. Najda, E. Chmielowska, S. Grosicki, **Artur Jurczyszyn**, M. Pasiarski, E. Nowara, M. Glowala-Kosinka, A. Chwieduk, I. Mitrus, A. Smagur, J. Holowiecki. *Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. Bone Marrow Transplant.* **2013**, Vol. 48, 7, 915-921. (IF = 3,466; KBN/MNiSW = 30).

Dotychczas nie określono optymalnego protokołu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z nowotworami tkanki limfatycznej. Przeprowadzono retrospektywną analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Ara-C w dawce wynoszącej 1,6 g/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z filgrastimem w porównaniu z cyklofosfamidem (CY) w dawce 4,0 g/m<sup>2</sup> stosowanym w skojarzeniu z filgrastimem. Do analizy włączono odpowiednio siedemdziesięciu i czterdziestu pięciu pacjentów, przy czym 60% spośród nich uznano za 'pacjentów, którzy przypuszczalnie wykażą się niedostateczną mobilizacją'. Stosowanie Ara-C wiązało się z istotnie wyższą maksymalną liczbą krążących komórek CD34+ w porównaniu ze stosowaniem CY (P < 0,0001). W grupie leczonej Ara-C u 95% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym zebrano co najmniej 5 x 10<sup>6</sup> komórek CD34+ na kilogram wymaganych do przeszczepu tandemowego, a u 97% pacjentów z chłoniakami zebrano co najmniej 2 x 10<sup>6</sup> komórek CD34+ na kilogram potrzebnych do jednego autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT). W 91% przypadków taki rezultat uzyskano po jednym zabiegu leukaferazy. W grupie leczonej CY wyniki były istotnie gorsze (P < 0,0001). U żadnego pacjenta mobilizowanego z zastosowaniem Ara-C nie wystąpiła neutropenia z gorączką, natomiast u 35% konieczne było przetoczenie płytek krwi. W przypadku pacjentów, u których wykonano autoHSCT, czas odbudowy wyjściowej liczby płytek krwi i granulocytów obojętnochłonnych był istotnie krótszy w grupie leczonej Ara-C niż w grupie stosującej CY. Stwierdzono, że Ara-C w skojarzeniu z filgrastimem stanowi bardzo skuteczny i stosunkowo bezpieczny protokół mobilizacji u pacjentów z nowotworami tkanki limfatycznej.

**14)** Jan Smetana, Kristina Berankova, Romana Zaoralova, Pavel Nemecek, Heieta Greslikova, Renata Kupská, Aneta Mikulasova, Jan Frohlich, Sabina Sevcikova, Lucie Zahradova, Marta Krejci, Viera Sandecka, Martina Almasi, Petra Kaiserova, Hana Melicharova, Zdenek Adam,

Miroslav Penka, Jiri Jarkovsky, **Artur Jurczyszyn**, Roman Hajek, Petr Kuglik. *Gain(1)(q21) is an unfavorable genetic prognostic factor for patients with relapsed multiple myeloma treated with thalidomide but not for those treated with bortezomib Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2013**, Vol. 13, 2, 123-130. (IF = 1.929; KBN/MNiSW = 20).

Aberracje chromosomowe to ważne czynniki prognostyczne w diagnostyce szpiczaka plazmocytoowego. Przeprowadzono ocenę wpływu częstych aberracji chromosomowych wysokiego ryzyka w kohorcie złożonej ze 102 pacjentów z chorobą nawrotową leczonych bortezomibem lub talidomidem. Wyniki wykazały, że u leczonych talidomidem pacjentów z dodatkową kopią (1)(q21) wskaźniki przeżycia są gorsze niż u osób z grupy leczonej bortezomibem. Dlatego schematy leczenia oparte na bortezomibie są skuteczniejsze u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym i dodatkową kopią (1)(q21).

Opisano w skrócie znaczenie prognostyczne określonych aberracji chromosomowych u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym stosujących nowe leki. Oceniono wartość prognostyczną rozszerzonego zestawu aberracji chromosomowych [del(13)(q14), del(17)(p13), t(4;14)(p16;q32), gain(1)(q21), i hiperploidi] z zastosowaniem interfazowej techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ w kohorcie złożonej ze 102 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym leczonych zgodnie z protokołami opartymi na talidomidzie lub bortezomibie. Dodatkowa kopia (1)(q21) miała negatywny wpływ na całkowity czas przeżycia u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych talidomidem (15,7 w porównaniu z 41,3 miesiąca;  $P = .004$ ). Ponadto, potwierdzono niekorzystny skumulowany wpływ 2 lub więcej występujących jednocześnie zmian cytogenetycznych na całkowity czas przeżycia w grupie leczonej talidomidem (20,3 miesiąca w porównaniu z czasem jeszcze nie określonym;  $P = .039$ ). Nie wykazano żadnego istotnego wpływu badanych aberracji na całkowity czas przeżycia w kohorcie pacjentów leczonych bortezomibem. Stwierdzono, że protokoły leczenia oparte na bortezomibie mogą częściowo zneutralizować niekorzystny rokowniczo wpływ badanych aberracji chromosomowych u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

**15)** Norbert Grząsko, Marek Hus, Andrzej Pluta, **Artur Jurczyszyn**, Adam Walter-Croneck, Marta Morawska, Sylwia Chocholska, Roman Hajek, Anna Dmoszyska. *Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients. Hematol. Oncol.* **2013**, Vol. 31, 1, 41-48. (IF = 2.355; KBN/MNiSW = 20).

Zbadano prognostyczną wartość amplifikacji 1q21 odosobnionej lub występującej łącznie z innymi nieprawidłowymi zmianami u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem. Grupa badana była złożona ze 104 pacjentów leczonych różnymi schematami indukującymi remisję, przeważnie opartymi na talidomidzie (87 pacjentów). Amp(1q21) wykryto u 49 (47,1%) pacjentów; w 26 (25,0%) przypadkach amplifikacja była połączona z del(13q14), w 7 (6,7%) przypadkach z del(17p13), a w 15 (14,4%) przypadkach z t(4;14)(p16;q32). Odsetek odpowiedzi był istotnie lepszy u osób bez amp(1q21) niż u osób z amp(1q21) (74,5% w porównaniu z 55,1%,  $p = 0,025$ ; odpowiedź całkowita 18,2% w porównaniu z 4,1%,  $p = 0,024$ ). Mediana czasu przeżycia bez wykazanej progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) wyniosła 33,9 u pacjentów bez amp(1q21) i 10,3 miesiąca u pacjentów z tą aberracją ( $p = 0,002$ ). Obecność dodatkowych nieprawidłowości wiązała się z istotnym skróceniem PFS w porównaniu z pacjentami z odosobnioną amp(1q21): współwystępująca del(13q14) powodowała skrócenie PFS do 7,8 z 29,0 miesięcy ( $p = 0,024$ ), a współwystępująca del(17p13) powodowała skrócenie PFS do 4,0 z 24,9 miesiąca ( $p = 0,034$ ). Obecność amp(1q21) miała istotny wpływ na całkowity czas przeżycia (OS), a także na PFS, powodując skrócenie mediany OS do 26,6 w porównaniu z 62,4 miesiąca ( $p = 0,018$ ) u pacjentów bez amp(1q21). Obecność dodatkowych nieprawidłowości genetycznych w sposób istotny pogarszała OS w porównaniu z pacjentami z odosobnioną amp(1q21): w przypadku del(13q14) było to 18,9 w porównaniu z 58,4 miesiąca ( $p = 0,004$ ), a w przypadku del(17p13) - 12,0 w porównaniu z 46,5 miesiąca ( $p = 0,036$ ). W analizie wielu zmiennych wykazano, że obecność amp(1q21), del(13q14) i del(17p13) stanowiła niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny skrócenia PFS i OS. Uzyskane wyniki potwierdzają związek obecności amp(1q21) ze złym rokowaniem. Ponadto, dodatkowe nieprawidłowe zmiany genetyczne powodowały dalsze skrócenie PFS i OS.

**16) Artur Jurczyszyn, Jan Maciej Zaucha, Maciej Machaczka, Sebastian Grosicki, Jarosław Dybko, Jacek Czepiel, Grzegorz Charliński, Katarzyna Janda, Wanda Knopińska-Posłuszny, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Niezbędne wymogi diagnostyczne i zalecenia terapeutyczne w szpiczaku plazmocytowym.* *Prz. Lek.* **2013**, Vol. 70, 9, 744-753. (KBN/MNiSW = 6).

W ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Dostępne stały się nowe metody oceny biologii oraz zaawansowania choroby, obejmujące badania cytogenetyczne i techniki obrazowania dotyczące w szczególności choroby pozaszpikowej, jak również minimalnej choroby resztkowej. Do praktyki klinicznej wprowadzono nowe, dużo skuteczniejsze leki, co umożliwiło uzyskanie znacznej poprawy w zakresie wyników terapii. Z drugiej jednak strony, zastosowanie tych leków wiąże się z koniecznością zapobiegania i leczenia skutków ubocznych ich działania. Praca omawia nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne w kontekście możliwości ich praktycznego zastosowania u chorych na szpiczaka plazmocytozowego.

**17) Artur Jurczyszyn, Sebastian Grosicki, Maciej R. Czerniuk, Rafał Morga, Krzysztof Małecki, Aleksander B. Skotnicki.** *Postępowanie w chorobie kostnej związanej ze szpiczakiem mnogim.* *Prz. Lek.* **2013**, Vol. 70, 11, 950-957. (KBN/MNiSW = 6).

Cechą charakterystyczną szpiczaka mnogiego, wciąż nieuleczalnego nowotworu związanego z rozrostem komórek plazmatycznych, jest obecność osteolitycznych zmian kostnych. Wynikają one ze zwiększonej aktywności osteoklastów przy zmniejszonej czynności osteoblastów, w konsekwencji czego rośnie ryzyko występowania powikłań w układzie kostnym, takich jak złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego czy też konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych lub leczenia paliatywnego, co wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia. Niniejsza praca podsumowuje wyniki badań analizujących metody leczenia szpiczakowej choroby kostnej i jej powikłań, a ponadto przedstawia wynikające z tych badań aktualne zalecenia terapeutyczne. Szeroko omówiono wskazania do stosowania bisfosfonianów, a także sposób i ramy czasowe ich podawania. Przedstawiono również wskazania do stosowania metod leczenia powikłań kostnych szpiczaka mnogiego, w tym radioterapii miejscowej, kyfoplastyki czy wertebroplastyki.

**18) Anna Dmoszyńska, Adam Walter-Croneck, Joanna Mańko, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Beata Stella-Hołowiecka, Jan Walewski, Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Elżbieta Wiater, Ewa Lech-Marańda, Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki, Krzysztof Giannopoulos, Krzysztof Jamroziak, Tadeusz Robak, Artur Jurczyszyn, Aleksander Skotnicki.** *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego na rok 2012.* *Acta Haematol. Pol.* **2012**, Vol. 43, 1, 7-47. (IC = 5.160; KBN/MNiSW = 5).

Nowe leki wprowadzane do leczenia szpiczaka w ostatnich latach pozwalają uzyskać odpowiedź terapeutyczną u przeważającej większości chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Schematy oparte na talidomidzie i bortezomibie stosowane są obecnie w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych niezależnie od tego, czy chorzy są kandydatami do chemioterapii dużymi dawkami melfalanu i przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, czy nie. W leczeniu chorych opornych na terapię indukującą stosuje się schematy oparte na lenalidomidzie. Ważną częścią leczenia chorych na szpiczaka jest leczenie wspomagające i podtrzymujące. W artykule tym przedstawiono również zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia innych dyskrazji plazmocytozowych.

**19) Artur Jurczyszyn, Maria Mrozek, Joanna Paleń, Marek Rajzer, Michał Terlecki, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Angioplastyka wieńcowa oraz wymiana zastawki aortalnej*

*u dwóch chorych ze szpiczakiem mnogim - opisy przypadków. OncoReview. 2012, Vol. 2, 4, 279-283. (IC = 2.170).*

Szpiczak plazmocytowy jest schorzeniem hematologicznym charakteryzującym się klonalnym rozrostem atypowych plazmocytów, produkujących monoklonalną immunoglobulinę. Roczna zapadalność na szpiczaka w Europie wynosi około 4,5/100.000 osób, a szczyt zachorowalności przypada na szóstą i siódmą dekadę życia. W tym okresie życia wzrasta też ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego. Z tych powodów istotnym zagadnieniem staje się leczenie kardiologiczne i kardiochirurgiczne chorych na szpiczaka mnogiego, w tym kwestie związane z powikłaniami okołoperacyjnymi i koniecznością pozabiegowego stosowania leków przeciwnowotworowych i przeciwpłytlowych. Pacjenci ze schorzeniami onkologicznymi, w tym chorzy na szpiczaka mnogiego, niejednokrotnie nie są dopuszczani do leczenia kardiochirurgicznego i do zabiegów kardiologicznych z uwagi na niepewne rokowanie oraz brak jednoznacznych standardów postępowania. W niniejszej pracy opisano dwa przypadki chorych na szpiczaka mnogiego, u których z powodzeniem przeprowadzono wymianę zastawki aortalnej i angioplastykę gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej. Nasza praca ma na celu przedstawienie potencjalnych problemów związanych z leczeniem operacyjnym i postępowaniem okołozabiegowym u tych pacjentów oraz rozważenie ich celowości. Kompleksowa i interdyscyplinarna współpraca może prowadzić do osiągnięcia optymalnych rezultatów terapeutycznych.

**20) Artur Jurczyszyn. Leczenie chorych na szpiczaka mnogiego poniżej 65.-70. roku życia oraz rola terapii podtrzymującej po przeszczepieniu komórek macierzystych. OncoReview. 2011, Vol. 1, 4, 258-269. (IC = 2.880).**

Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego uległo w ostatnim czasie istotnym zmianom, które są wynikiem lepszego zrozumienia biologii schorzenia, zastosowania skuteczniejszych leków i lepszej opieki wspomagającej. Wysoko-dozowana chemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepem komórek macierzystych jest skuteczną metodą leczenia choroby. W związku z potencjalnym wpływem leczenia na ewentualną mobilizację komórek macierzystych, decyzje dotyczące wstępnej terapii zależą od tego, czy pacjent kwalifikuje się do przeszczepu, czy też nie spełnia kryteriów wykonania tej procedury. Celami leczenia wstępnego pozostają szybkie opanowanie choroby, pozwalające na odwrócenie jej powikłań oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu przy zachowaniu minimalnej toksyczności. Wprowadzenie nowych leków takich jak talidomid, bortezomib i lenalidomid, umożliwiło osiągnięcie tych celów, a skojarzenie tych specyfików doprowadziło również do uzyskania odpowiedzi terapeutycznych o bezprecedensowej głębokości. Badane jest również zastosowanie nowszych preparatów w leczeniu podtrzymującym po przeszczepie komórek macierzystych.

**21) Józef Rosa, Antoni Sydor, Artur Jurczyszyn, Stanisława Zabawa-Hołyś, Jacek Nowak, Lila Czapkowicz-Gryszkiewicz, Władysław Sułowicz. Zaprzestanie przewlekłej dializoterapii u chorej ze szpiczakiem mnogim i niewydolnością nerek jako wynik skutecznego leczenia przeciwnowotworowego. Prz. Lek. 2010, Vol. 67, 7, 547-550. (KBN/MNiSW = 6).**

Niewydolność nerek jest częstym powikłaniem szpiczaka plazmocytozowego (MM) obserwowanym w chwili rozpoznania u 20-40% chorych. Opisałiśmy przypadek 49-letniej chorej, u której rozpoznano szpiczak plazmocytozowy IgA III B wg DS., którego przebieg powikłany był ostrą niewydolnością nerek. Leczenie przeciwnowotworowe (CTD) rozpoczęto równocześnie z hemodializoterapią. Pomimo ciężkiego przebiegu choroby oraz przedłużającego się okresu podczas którego konieczne były powtarzane zabiegi hemodializ stosowana terapia zakończyła się powodzeniem. Nastąpiła całkowita remisja hematologiczna a po 17 miesiącach leczenia nerko zastępczego zaprzestano dializ ze względu na poprawę funkcji nerek. Opisany przypadek potwierdza słuszność rozpoczynania dializoterapii w każdym przypadku ostrej niewydolności nerek w przebiegu szpiczaka, również wtedy, kiedy objawy wskazują na zaawansowaną postać choroby nowotworowej, ponieważ umożliwia to podjęcie i kontynuowanie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego a także daje szansę na powrót funkcji nerek w stopniu umożliwiającym zaprzestanie dializ nawet po wielu miesiącach dializoterapii.

**22) Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki. *Bortezomib - pierwszy inhibitor proteasomów w terapii szpiczaka mnogiego. Współcz. Onkol.* 2007, Vol. 11, 3, 112-124. (IC = 5.210; KBN/MNiSW = 4).**

Bortezomib (PS-341) jest pierwszym inhibitorem proteasomów, który został zastosowany w badaniach klinicznych oraz praktyce lekarskiej u chorych z nowotworami. Wyniki analiz przedklinicznych wykazały, że ten nowy lek bezpośrednio hamuje proliferację komórek szpiczaka plazmocytoowego, indukuje ich apoptozę oraz wpływa negatywnie na wzrost nowotworu. Dzieje się to poprzez zmiany w interakcji patologiczne plazmocyty – komórki zrębu oraz w zależnym od czynnika jądrowego  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) wydzielaniu cytokin. Kilka lat temu w wielu ośrodkach klinicznych rozpoczęto duże badania fazy II i III nad zastosowaniem bortezomibu u chorych z nawrotową i/lub oporną postacią szpiczaka plazmocytoowego (MM). Pozytywne wyniki tych badań doprowadziły do przyspieszonego zarejestrowania bortezomibu do stosowania u pacjentów z MM, u których stwierdzono progresję po co najmniej drugiej przebytej terapii. Niedawno poszerzono zakres zastosowania tego leku do terapii drugiego rzutu u chorych, u których zawiodło wcześniejsze leczenie. Zaprojektowano również liczne badania nad łączonym podawaniem bortezomibu z innymi specyfikami, w tym z deksametazonem, lekami uszkadzającymi DNA, talidomidem i lenalidomidem u chorych zarówno z nawrotem/ chorobą oporną, jak i *de novo* rozpoznaną. Bortezomib daje dużą nadzieję na pokonanie lekooporności przy stosowaniu konwencjonalnej chemioterapii w przyszłości zapewne może stanowić *filary* do rozwoju bardziej skutecznych strategii terapeutycznych, poprawiających wyniki leczenia przeciwnowotworowego.

**23) Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki. *Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. Współcz. Onkol.* 2007, Vol. 11, 4, 186-194. (IC = 5.210; KBN/MNiSW = 4).**

Szpiczak plazmocytoowy jest drugim, co do częstości występowania, złośliwym nowotworem hematologicznym leczonym najczęściej przez hematologów lub onkologów. Chociaż znane są dobrze sposoby terapii tego schorzenia, to w prawie wszystkich przypadkach pozostaje on nadal chorobą nieuleczalną, a mediana przeżycia wynosi ok. 3–4 lata. Dzięki stałemu postępowi w medycynie, w ciągu ostatniej dekady pojawiło się kilka nowych sposobów leczenia, które rzuciły wyzwanie tradycyjnym paradygmatom terapeutycznym. W niniejszej pracy przeglądowej opisano zastosowanie talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu w nowoczesnym leczeniu szpiczaka. Przedstawiono aktualne doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności i toksyczności tych obiecujących leków, a także pokazano, w jaki sposób włączenie ich do tradycyjnych terapii może poprawić wyniki leczenia.

**24) Aleksander B. Skotnicki, Anna Dmoszyńska, Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń. *Nowe możliwości terapeutyczne w szpiczaku mnogim. Acta Haematol. Pol.* 2006, Vol. 37 suppl. 1, 18-34. (IC = 9; KBN/MNiSW = 4).**

Pomimo nieustannego postępu, jaki dokonuje się w rozpoznawaniu i terapii szpiczaka plazmocytoowego, choroba ta pozostaje wciąż nieuleczalna. Nadal potrzebne są nowe sposoby leczenia, ukierunkowane zarówno na komórki nowotworowe (patologiczne plazmocyty), jak i na mikrośrodowisko szpiku kostnego. Wyniki badań profilu genetycznego komórek szpiczaka plazmocytoowego opornego na chemioterapię i badań proteomicznych wykonanych z zastosowaniem bortezomibu oraz innych leków przeciwszpiczkowych stanowią racjonalne podstawy do łączenia bortezomibu z konwencjonalnymi i nowymi lekami, w celu zahamowania wzrostu nowotworu, pokonania oporności na leki, zmniejszenia działań niepożądanych i poprawienia wyników leczenia.

**25) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander B. Skotnicki. *Mechanizmy patogenetyczne warunkujące nowe sposoby terapii szpiczaka mnogiego I. Znaczenie cytokin. Adv. Clin. Exp. Med.* 2005, Vol. 14, 1, 137-143. (IC = 5.620; KBN/MNiSW = 5).**

Szpiczak plazmocytoowy (MM) jest złośliwą, do tej pory wciąż nieuleczalną chorobą nowotworową, której istotą jest powolny rozrost monoklonalnych plazmocytoów w szpiku kostnym. W Stanach Zjednoczonych na tę chorobę zapada rocznie około 15000 nowych pacjentów. Częstość występowania MM w USA wynosi około 3 na 100.000 mieszkańców, przeważają mężczyźni (60%), zaś 98% chorych ma > 40 lat. Wstępne badania *in vitro* na zwierzętach sugerują rolę interakcji komórek nowotworowych z podścieliskiem szpiku kostnego w regulacji ich wzrostu, migracji i oporności na leki antyproliferacyjne. Strategie terapeutyczne, ukierunkowane na

mechanizmy, na drodze, których komórki MM wzrastają i proliferują w szpiku kostnym, w tym talidomid oraz jego silne pochodne immunomodulujące, jak również inhibitor proteasomów (bortezomib), są w stanie przewycięzać oporność na leki w wielu prowadzonych badaniach klinicznych.

**26) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander B. Skotnicki.** *Mechanizmy patogenetyczne warunkujące nowe sposoby terapii szpiczaka mnogiego II. Nowe leki. Adv. Clin. Exp. Med.* **2005**, Vol. 14, 1, 145-154. (IC = 5.620; KBN/MNiSW = 5).

Szpiczak plazmocytowy (MM) jest nadal nieuleczalną chorobą nowotworową charakteryzującą się nagromadzeniem klonalnych plazmocytołów w szpiku kostnym. W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 823 nowe zachorowania na szpiczaka; przeważają mężczyźni (60%); 98% chorych ma powyżej 40 lat. Nowe strategie terapeutyczne, ukierunkowane na mechanizmy, w wyniku działania których komórki MM wzrastają i proliferują w szpiku kostnym, w tym talidomid i lenalidomid oraz bortezomib, trójtlenek arsenu oraz statyny w wielu przypadkach mogą przewycięzać oporność na standardowe leczenie. Dokładnie poznanie szlaków przewodzenia sygnałów apoptozy komórki szpiczakowej, jej swoistej relacji z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego będą stanowić przyszłe, nowe kierunki leczenia MM, które mamy nadzieję doprowadzą do całkowitego wyleczenia choroby.

**27) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Szpiczak mnogi - rola angiogenezy i zastosowanie talidomidu. Prz. Lek.* **2003**, Vol. 60, 8, 542-547. (IC = 5.520; KBN/MNiSW = 5).

Artykuł zawiera dane dotyczące biologii, epidemiologii i kliniki szpiczaka plazmocytołowego oraz roli cytokin proangiogenychnych w rozwoju tego nowotworu. Angiogeneza w transformacji oraz rozwoju MM jest aktualnie gorącym tematem, którym zajmują się badacze w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie. Stężenia czynników proangiogenychnych: VEGF, b-FGF, IL-6, sIL-6R, HGF w surowicy krwi oraz szpiku kostnym są znacznie podwyższone u chorych z MM, w porównaniu do osób zdrowych; ich wartości korelują z ciężkością choroby i uznawane są obecnie za czynniki rokownicze w progresji choroby. W poszukiwaniu skutecznej terapii w MM stwierdzono, że talidomid - lek o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących ma również działanie hamujące angiogenezę, jednakowoż dokładny mechanizm działania wciąż do końca nie został poznany. Lek ten jest aktualnie wykorzystywany do leczenia pacjentów z oporną i nawrotową postacią MM; efekty jego działania wydają się bardzo obiecujące dla chorych

**28) Aleksander B. Skotnicki, Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń.** *Szpiczak mnogi - rola wysokodawkowanej chemioterapii. Adv. Clin. Exp. Med.* **1999**, Vol. 8, 3, 189-196. (KBN/MNiSW = 0.5).

Praca zawiera wyniki wiodących ośrodków transplantologicznych dotyczące diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytołowego oraz wnioski opracowane na tej podstawie. Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana infuzją komórek macierzystych z krwi obwodowej bądź szpiku kostnego jest bardzo skuteczną metodą leczenia chorych na szpiczaka. Lepsze wyniki są osiągnięte u chorych bez złych czynników prognostycznych (nieprawidłowości chromosomowe, wysokie stężenia beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny, IL-6 oraz LDH w surowicy krwi). Za optymalne źródło komórek macierzystych jest uważana krew obwodowa, głównie ze względów ekonomicznych oraz większe bezpieczeństwo dla chorego.

**29) Aleksander B. Skotnicki, Teresa Wolska-Smoleń, Artur Jurczyszyn.** *Szpiczak mnogi - nowe perspektywy terapeutyczne. Prz. Lek.* **1999**, Vol. 56 suppl. 1, 67-72. (KBN/MNiSW = 5).

Artykuł zawiera dane wiodących ośrodków transplantologicznych dotyczące diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytołowego oraz wnioski opracowane na tej podstawie. Wysoko-dawkowana chemioterapia wspomagana infuzją komórek macierzystych z krwi obwodowej bądź szpiku kostnego jest aktualnie najlepszą metodą leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Lepsze wyniki są osiągnięte u chorych bez złych czynników prognostycznych (anomalie chromosomowe, wysoki poziom bea2mikroglobuliny, IL-6 oraz LDH w surowicy

krwi). Za optymalne źródło komórek uważana jest obecnie krew obwodowa, głównie z powodów ekonomicznych oraz większego bezpieczeństwa dla chorego.

## **6.2 Prace związane ze szpiczakiem plazmocytowym (współpraca z International Myeloma Working Group oraz International Multiple Myeloma Research Consortium IMMENSE)**

1) Daniele Campa, Alessandro Martino, Judit Varkonyi, Fabienne Lesueu, Krzysztof Jamroziak, Stefano Landi, **Artur Jurczyszyn**, Herlander Marques, Vibeke Andersen, Manuel Jurado, Hermann Brenner, Mario Petrini, Ulla Vogel, Ramon Garcia-Sanz, Gabriele Buda, Federica Gemignani, Rafael Rios, Annette Juul Vangsted, Charles Dumontet, Joaquin Martinez-Lopez, Maria Jose Moreno, Anna Stępień, Marzena Wątek, Victor Moreno, Aida Karina Dieffenbach, Anna Maria Rossi, Katja Butterbach, Svend E. Hove Jacobsen, Hartmut Goldschmidt, Juan Sainz, Jens Hillengass, Eico Orciuolo, Marek Dudziński, Niels Weinhold, Rui Manuel Reis, Federico Canzian. *Risk of multiple myeloma is associated with polymorphisms within telomerase genes and telomere length. Int. J. Cancer.* **2015**, Vol. 136, 5, 351-358. (IF = 5,085; KBN/MNiSW = 35).

Przekonujące dowody biologiczne i epidemiologiczne wskazują na kluczową rolę wariantów polimorficznych genów TERT i TERC w rozwoju nowotworów. Przeprowadzono analizę polimorfizmu genetycznego dotyczącego tych dwóch regionów genów u 2267 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i 2796 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wykazano, że obecność wariantu TERT, rs2242652, wiąże się ze zmniejszeniem podatności na szpiczaka plazmocytoowego (OR = 0.81; 95% CI: 0.72-0.92; p = 0.001). Oprócz tego zmierzono długość telomerów w leukocytach (ang. leukocyte telomere length, LTL) w podgrupie liczącej 140 osób niestosujących chemioterapii w momencie pobrania krwi i 468 osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono, że telomery były dłuższe u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym niż u osób z grupy kontrolnej (OR = 1.19; 95% CI: 0.63-2.24; p(trend) = 0.01 przy porównaniu kwartyli z największą i najmniejszą wartością LTL). Uzyskane dane przemawiają za hipotezą stanowiącą, że polimorfizm genetyczny powodujący zmniejszenie wydajności kompleksu telomerazy ogranicza ryzyko rozwoju choroby. To zmniejszenie wydajności prowadzi do skrócenia końców telomeru, które z kolei może także być markerem zmniejszenia ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.

Co nowego odkryto?

Elementem decydującym o nieśmiertelności komórki nowotworowej jest zachowanie wyjściowej długości telomeru, na które częściowo wpływa polimorfizm genu odwrotnej transkryptazy telomerazy (TERT) i RNA telomerazy (ang. telomerase RNA component, TERC). Zwłaszcza pewne warianty w locus TERT mają związek ze zwiększeniem lub zmniejszeniem ryzyka rozwoju wielu różnych nowotworów. W tym badaniu wariant TERT, znany jako rs2242652, wiązał się z ograniczeniem ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. W porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym stwierdzono dłuższe telomery, co wskazuje na związek między zwiększeniem długości telomeru a wzrostem ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.

2) Alessandro Martino, Daniele Campa, **Artur Jurczyszyn**, Joaquin Martinez-Lopez, Maria Jose Moreno, Judit Varkonyi, Charles Dumontet, Ramon Garcia-Sanz, Federica Gemignani, Krzysztof Jamroziak, Anna Stępień, Svend E. Hove Jacobsen, Vibeke Andersen, Manuel Jurado, Stefano Landi, Anna Maria Rossi, Fabienne Lesueu, Herlander Marques, Marek



Dudziński, Marzena Wątek, Victor Moreno, Eico Orciuolo, Mario Petrini, Rui Manuel Reis, Rafael Rios, Juan Sainz, Ulla Vogel, Gabriele Buda, Annette Juul Vangsted, Federico Canzian. *Genetic variants and multiple myeloma risk: IMMEnSE validation of the best reported associations - an extensive replication of the associations from the candidate gene era. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2014**, Vol. 23, 4, 670-674. (IF = 4,125; KBN/MNiSW = 40).

Czynniki genetyczne mają znaczenie w rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. W okresie ostatnich kilku lat zidentyfikowano kilka rodzajów polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphism, SNP) związanych z genetyczną podatnością na rozwój szpiczaka plazmocytoowego, ale tylko kilka z nich zweryfikowano w niezależnych badaniach.

W celu jednoznacznego zweryfikowania najsilniejszych spośród zgłoszonych dotychczas powiązań, wybrano warianty polimorficzne rs2227667 (*SERPINE1*), rs17501108 (*HGF*), rs3136685 (*CCR7*), rs16944 (*IL1B*), rs12147254 (*TRAF3*), rs1805087 (*MTR*), rs1800629 (*TNF- $\alpha$* ), rs7516435 (*CASP9*), rs1042265 (*BAX*), rs2234922 (*mEH*) i rs1801133 (*MTHFR*). Przeprowadzono proces genotypowania tych wariantów u 1498 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym i 1934 osób z grupy kontrolnej sprawdzonych w ramach konsorcjum IMMEnSE (International Multiple Myeloma rESEarch), a następnie wykonano metaanalizę uzyskanych wyników z uwzględnieniem danych opublikowanych wcześniej.

Żaden z wybranych SNP nie był w sposób istotny związany z ryzykiem rozwoju szpiczaka plazmocytoowego (zakres wartości  $p$ : 0,055 – 0,981), z wyjątkiem być może SNP rs2227667 (*SERPINE1*) u kobiet.

Wybrane warianty polimorficzne można wykluczyć jako ważne czynniki ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. Decydującą rolę w identyfikacji rzeczywistych genetycznych czynników ryzyka odgrywają niezależne badania weryfikujące. Przeprowadzone przez nas zakrojone na szeroką skalę badanie wyjaśnia znaczenie opublikowanych wcześniej wariantów polimorficznych dla ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.

**3)** H. Ludwig, J. S. Miguel, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo, R. Garcia Sanz, R. Powles, S. Lentzsch, W. Micg Chen, J. Hou, **Artur Jurczyszyn**, K. Romeril, R. Hajek, E. Terpos, K. Shimizu, D. Joshua, V. Hungria, A. Rodriguez Morales, D. Ben-Yehuda, P. Sondergeld, E. Zamagni, B. Durie. *International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia.* **2014**, Vol. 28, 5, 981-992. (IF =10,431; KBN/MNiSW = 45).

Ostatnie osiągnięcia przyczyniły się do znaczącej poprawy leczenia i długości życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym. Udostępniono nowe technologie umożliwiające dokładną ocenę cech biologicznych i rozległości zmian chorobowych, w tym informacji na temat cytogenetyki i nieprawidłowych zmian genetycznych, objawów pozaszpikowych i minimalnej choroby resztkowej. Do praktyki klinicznej wprowadzono nowe, skuteczniejsze leki pozwalające lekarzom uzyskać istotną poprawę wyników terapii pacjentów, ale jednocześnie stawiające nowe wyzwania w postaci konieczności zapobiegania i leczenia specyficznych dla nich działań niepożądanych. Mając na względzie te nowe możliwości i wyzwania, należy określić minimalne wymagania dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów, gdyż dostęp do najbardziej zaawansowanych rozwiązań może różnić się w zależności od miejscowych warunków. W pracy zaproponowano minimalne wymagania i możliwe rozwiązania z zakresu diagnostyki, monitorowania i leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym.

**4)** Evangelos Terpos, Gareth Morgan, Meletios A. Dimopoulos, Matthew T. Drake, Suzanne Lentzsch, Noopur Raje, Orhan Sezer, Ramon Garcia-Sanz, Kazuyuki Shimizu, Ingemar Turesson, Tony Reiman, **Artur Jurczyszyn**, Giampaolo Merlini, Andrew Spencer, Xavier

Leleu, Michele Cavo, Nikhil Munshi, S. Vincent Rajkumar, Brian G.M. Durie, G. David Roodman. *International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J. Clin. Oncol.* **2013**, Vol. 31, 18, 2347-2357. (IF = 17.960; KBN/MNiSW = 45).

Celem Międzynarodowej Grupy Roboczej ds Szpiczaka (IMWG) było opracowanie praktycznych zaleceń dotyczących postępowania w chorobie kostnej związanej ze szpiczakiem plazmocytowym.

Podanie bisfosfonianów (BP) należy rozważyć u wszystkich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stosujących leczenie przeciwszpiczakowe pierwszej linii, niezależnie od obecności osteolitycznych zmian w kościach wykrytych w tradycyjnych badaniach radiologicznych. Nie wiadomo jednak, czy BP oferują jakiegokolwiek korzyści u pacjentów bez zmian chorobowych kości ocenianych w badaniach obrazowych wykonywanych techniką rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT). W profilaktyce zdarzeń związanych z układem kostnym u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym zaleca się podawanie kwasu zoledronowego (ZOL) lub pamidronianu (PAM) dożylnie. U pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym lepiej jest stosować ZOL niż klodronian doustnie ze względu na jego potencjalne działanie przeciwszpiczakowe i korzystny wpływ na czas przeżycia. W leczeniu początkowym BP należy podawać dożylnie raz na 3-4 tygodnie. Leczenie ZOL lub PAM należy kontynuować u pacjentów z czynną chorobą i wznowić po stwierdzeniu nawrotu choroby, jeśli zostało przerwane u osób, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. BP są dobrze tolerowane, ale należy wdrożyć strategię zapobiegawczą, aby uniknąć działań nefrotoksycznych lub martwicy kości szczęk. W przypadku objawowych złamań kompresyjnych kręgow należy rozważyć wertebroplastykę lub kifoplastykę. W leczeniu paliatywnym nieopanowanych dolegliwości bólowych, zagrażających złamań patologicznych lub ucisku rdzenia kręgowego można zastosować radioterapię niskodawkową. W przypadku złamań kości długich, ucisku rdzenia kręgowego i niestabilności kręgosłupa należy skonsultować się z ortopedą.

5) Ziv E, Dean E, Hu D, Martino A, Serie D, Curtin K, Campa D, Aftab B, Bracci P, Buda G, Zhao Y, Caswell-Jin J, Diasio R, Dumontet C, Dudziński M, Fejerman L, Greenberg A, Huntsman S, Jamroziak K, **Jurczyszyn A**, Kumar S, Atanackovic D, Glenn M, Cannon-Albright LA, Jones B, Lee A, Marques H, Martin T, Martinez-Lopez J, Rajkumar V, Sainz J, Vangsted AJ, Wątek M, Wolf J, Slager S, Camp NJ, Canzian F, Vachon C. *Genome-wide association study identifies variants at 16p13 associated with survival in multiple myeloma patients, Nat. Commun* **2015** Jul 22;6:7539. doi: 10.1038/ncomms8539. (IF = 11,470; KBN/MNiSW = 45).

Przeprowadzono pierwsze badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS) dotyczące przeżycia w szpiczaku plazmocytowym. W metaanalizie danych 306 pacjentów ze szpiczakiem leczonych w klinice w San Francisco (UCSF) i 239 pacjentów leczonych w klinice Mayo wykazano istotny związek między polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (ang. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) w pobliżu genu FOPNL w chromosomie 16p13 a czasem przeżycia (rs72773978;  $P=6 \times 10^{-10}$ ). U pacjentów z rzadszym allele stwierdza się zwiększenie ryzyka zgonu (HR: 2,65; 95% CI: 1,94–3,58) w porównaniu z pacjentami homozygotycznymi z częstszym allele. Związek ten udało się odtworzyć w kohorcie IMMEnSE obejmującej 772 pacjentów oraz w kohorcie Uniwersytetu w Utah obejmującej 318 pacjentów (rs72773978  $P=0.044$ ). Na podstawie ogólnie dostępnych danych wykazano, że obecność rzadszego allele wiązała się ze wzrostem ekspresji FOPNL, a wzrost ekspresji FOPNL wiązał się z większą ekspresją genów regionu centrosomalnego i skróceniem czasu przeżycia. Polimorfizm w locus FOPNL jest skojarzony z czasem przeżycia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

6) Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, Raje N, Sezer O, Zweegman S, Shah J, Badros A, Shimizu K, Moreau P, Chim CS, Lahuerta JJ, Hou

J, **Jurczyszyn A**, Goldschmidt H, Sonneveld P, Palumbo A, Ludwig H, Cavo M, Barlogie B, Anderson K, Roodman GD, Rajkumar SV, Durie BG, Terpos E. *Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement*. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):657-64. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9961. Epub 2015 Jan 20. (IF = 17.960; KBN/MNiSW = 45).

Celem IMWG było opracowanie praktycznych zaleceń dotyczących obrazowania techniką rezonansu magnetycznego (MR) w szpiczaku plazmocytowym.

Interdyscyplinarny zespół ekspertów zajmujących się leczeniem szpiczaka plazmocytoowego i choroby kostnej związanej ze szpiczakiem opracował zalecenia dotyczące wartości badań MR na podstawie danych opublikowanych do marca 2014 r.

W porównaniu z innymi badaniami radiologicznymi badania MR charakteryzują się wysoką czułością w odniesieniu do wczesnej wykrywalności przypadków naciekania szpiku kostnego przez komórki szpiczakowe. Rezonans magnetyczny pozwala zatem wykryć zajęcie kości u pacjentów ze szpiczakiem znacznie szybciej niż proces niszczenia kości w przebiegu szpiczaka, bez konieczności ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie. MR stanowi „złoty standard” badań obrazowych szkieletu osiowego umożliwiając ocenę bolesnych zmian oraz odróżnienie łagodnych osteoporotycznych złamań kręgow od złamań związanych z nowotworem złośliwym. Badanie MR pozwala wykryć ucisk rdzenia kręgowego/nerwów rdzeniowych, a także obecność mas w tkankach miękkich i zalecane jest w diagnostyce odosobnionego guza plazmocytoowego kości. W przypadku szpiczaka bezobjawowego („tłącego się”) u wszystkich pacjentów należy wykonać rezonans magnetyczny całego ciała (WB-MRI) (lub MR kręgosłupa i miednicy, jeśli badanie WB-MRI jest niemożliwe), a po wykryciu więcej niż jednej zmiany ogniskowej o średnicy przekraczającej 5 mm chorobę należy uznać za objawową, wymagającą zastosowania leczenia. W razie stwierdzenia podejrzanych niewielkich zmian należy wykonać drugie badanie MR po upływie 3-6 miesięcy, a po wykryciu progresji zmian należy zastosować leczenie takie samo, jak u pacjenta ze szpiczakiem objawowym. Rezonans magnetyczny wykonany w ramach diagnostyki u pacjentów objawowych oraz po leczeniu (głównie po ASCT) dostarcza informacji umożliwiających określenie rokowania; jednak dotychczas nie wpływa na wybór leczenia.

7) Ríos R, Lupiañez CB, Campa D, Martino A, Martínez-López J, Martínez-Bueno M, Varkonyi J, García-Sanz R, Jamroziak K, Dumontet C, Cayuela AJ, Wętek M, Landi S, Rossi AM, Lesueur F, Reis RM, Moreno V, Marques H, **Jurczyszyn A**, Andersen V, Vogel U, Buda G, Orciuolo E, Jacobsen SE, Petrini M, Vangsted AJ, Gemignani F, Canzian F, Jurado M, Sainz J. *Type 2 diabetes-related variants influence the risk of developing multiple myeloma: results from the IMMEnSE consortium*. Endocr Relat Cancer. 2015 Aug;22(4):545-59. doi: 10.1530/ERC-15-0029. Epub 2015 Jun 22. (IF =4,805; KBN/MNiSW = 25).

Sugerowano, że cukrzyca typu 2 stanowi czynnik ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego, ale związek między cukrzycą typu 2 a szpiczakiem wciąż nie został w pełni poznany. Badanie to miało na celu sprawdzenie, czy badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide-association-studies, GWAS) pozwoliły zidentyfikować częste warianty polimorficzne odpowiedzialne za wpływ cukrzycy typu 2 na rozwój szpiczaka plazmocytoowego oraz ustalić, czy modele predykcyjne skonstruowane z użyciem tych wariantów umożliwią prognozowanie ryzyka wystąpienia choroby. Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne z udziałem 1420 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym i 1858 osób z grupy kontrolnej sprawdzonych przez międzynarodowe konsorcjum IMMEnSE (International Multiple Myeloma rESEarch). U osób, u których wykazano obecność allelel KCNQ1rs2237892T lub genotypów CDKN2A-2Brs2383208G/G, IGF1rs35767T/T oraz MADDrs7944584T/T, stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego (iloraz szans (OR)=1,32–2,13), natomiast u osób, u których wykazano obecność alleli KCNJ11rs5215C, KCNJ11rs5219T i THADAr57578597C lub genotypów FTOrs8050136A/A i LTAr51041981C/C, ryzyko rozwoju choroby było istotnie zmniejszone (OR=0,76–0,85). Co ciekawe, w modelu predykcyjnym uwzględniającym te warianty polimorficzne związane z cukrzycą typu 2, które były skojarzone z ryzykiem rozwoju szpiczaka, wykazano istotną poprawę możliwości różnicowania prognozy choroby w porównaniu z

modelem niezawierającym informacji genetycznych (pole pod krzywą (AUC)=0,645 w porównaniu z AUC=0,629; P=4,05x10<sup>-06</sup>). W analizie według płci stwierdzono również istotną zmianę pod wpływem płci w przypadku wariantów ADAM30rs2641348 i NOTCH2rs10923931 (Pinteraction= odpowiednio 0,001 i 0,0004). U mężczyzn, u których wykazano obecność alleli ADAM30rs2641348C i NOTCH2rs10923931T, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytozy, natomiast u kobiet stwierdzono wpływ przeciwny, ale nieistotny (ORM=0,71 i ORM=0,66 w porównaniu odpowiednio z ORW=1,22 - ORW=1,15). Powyższe wyniki wskazują na to, że warianty polimorficzne związane z cukrzycą typu 2 mogą mieć wpływ na ryzyko rozwoju szpiczaka plazmocytozy, a ich genotypowanie może pomóc w udoskonaleniu modeli predykcyjnych dla ryzyka rozwoju szpiczaka.

### **6.3 Prace związane ze współpracą naukową z Zakładem Transplantologii Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii Instytutu Pediatrii CM UJ (prof. M. Majka) oraz z Katedrą Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych CM UJ (dr Jacek Czepiel) oraz z Zakładem Radioligandów Katedry Farmakobiologii CM UJ (dr Joanna Gdula-Argasińska)**

**1) Artur Jurczyszyn, Jacek Czepiel, Joanna Gdula-Argasińska, William Perucki, Aleksander Bartłomiej Skotnicki, Marcin Majka. *The Analysis of the Relationship between Multiple Myeloma Cells and Their Microenvironment. J. Cancer. 2015, Vol. 6, 2, s. 160-168. (IF =3,271; KBN/MNiSW = 25).***

Rozwój szpiczaka plazmocytozy następuje w większości przypadków w obrębie szpiku kostnego, co sugeruje, iż kluczową rolę w stymulacji wzrostu i rozwoju komórek szpiczakowych, odgrywają sygnały z mikrośrodowiska szpiku. Celem pracy była ocena interakcji mikrośrodowiska szpiku kostnego i komórek szpiczakowych oraz zbadanie roli mikrofragmentów błonowych będących kolistymi fragmentami błon komórek nowotworowych. Próbkę szpiku kostnego zostały pobrane od 20 chorych na szpiczaka włączając 12 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku od 45 to 78 lat (średnia 61,5 lat), z których następnie izolowano mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs), w tym komórki osób ze szpiczakiem plazmocytozy (MMBM-MSC) i komórki od zdrowych ochotników (BM-MSC). Oceniano ekspresję białek metodą Western Blot, różnicowanie MSCs w osteoblasty, analizowano fenotyp MSCs metodą cytometrii przepływowej i genotyp wykorzystując metodę PCR w czasie rzeczywistym. W drugiej części badania izolowano mikrofragmenty błonowe od osób chorych na szpiczaka, a następnie badano wpływ stymulacji komórek MSCs przez mikrofragmenty błonowe na ekspresję genów oraz na różnicowanie MSCs. Komórki MMBM-MSC proliferowały wolniej, niż BM-MSC, mniejsza liczba MMBM-MSC niż BM-MSC przyklejała się do podłoża. Analizując fenotyp MSCs różnice istotne statystycznie stwierdzono w przypadku obecności CD166 i CXCR4. Analizując genotyp zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ekspresji genu IL-8 i MMP-9 w MMBM-MSC. Pozostałe zauważalne wzrosty w ekspresji genów TGF- $\beta$ , IL-1, VEGF czy PPAR- $\gamma$  nie wykazywały istotności statystycznej. Z kolei poziom ekspresji genów RUNX2 i  $\alpha$ 1col był znacząco niższy w porównaniu do BM-MSC. Komórki BM-MSC poddane różnicowaniu w obecności mikrofragmentów błonowych izolowanych od osób chorych na szpiczaka obumierały i nie było możliwe ich różnicowanie w osteoblasty i obserwacja złogów fosforanowych. MMBM-MSC wykazują różnice w porównaniu z charakterystyką BM-MSC, w odniesieniu do profilu genetycznego, potencjału do osteoróżnicowania i ekspresji antygenów powierzchniowych. Mikrofragmenty wpływają na zmiany w profilu genetycznym komórek BM-MSC oraz zaburzają ich potencjał do osteoróżnicowania.

**2) Joanna Gdula-Argasińska, Jacek Czepiel, Ewa Woźniakiewicz, Katarzyna Wojtoń, Agata Grzywacz, Michał Woźniakiewicz, Artur Jurczyszyn, William Perucki, Tadeusz Librowski.**

*n-3 Fatty acids as resolvents of inflammation in the A549 cells. Pharmacol. Rep.* **2015**, Vol. 67, 3, 610-615. (IF =1,928; KBN/MNiSW = 25).

Eikozanoidy są jednymi z kluczowych mediatorów reakcji zapalnych. Dotychczas opisywano prozapalny charakter tych związków, jednak w świetle ostatnich badań naukowych, pojawia się coraz więcej informacji na temat przeciwzapalnego działania pochodnych kwasów tłuszczowych. Celem niniejszej pracy było określenie pro- lub przeciwzapalnego wpływu nienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 i n-6, będących prekursorami eikozanoidów, na ludzkie komórki nabłonkowe płuc A549. Komórki inkubowano przez 24 godziny z kwasem arachidonowym (AA), eikozapentaenowym (EPA) i dokozaheksaenowym (DHA), a następnie część komórek aktywowano za pomocą LPS. Nie zaobserwowano zwiększenia stopnia apoptozy lub zmniejszenia przeżywalności komórek po inkubacji z kwasami tłuszczowymi i LPS. Stwierdzono wyraźne różnice w zawartości procentowej kwasów tłuszczowych w błonach komórek aktywowanych LPS oraz suplementowanych kwasami tłuszczowymi. Wykazano także odmienną zdolność komórek do syntezy izoprostanów. Wykazano zwiększoną ekspresję COX-2, cPGES oraz receptora FP w komórkach suplementowanych z AA oraz aktywowanych LPS, w porównaniu do pozostałych grup. Enzymu w komórkach inkubowanych z AA i aktywowanych LPS. Uzyskane wyniki świadczą o prozapalnych właściwościach AA i przeciwzapalnym charakterze EPA oraz DHA. Praca poszerzyła wiedzę dotyczącą kwasów tłuszczowych n-3 jako związków o działaniu przeciwzapalnym, co może być pomocne w strategii walki ze stanem zapalnym.

**3)** Joanna Gdula-Argasińska, Jacek Czepiel, Justyna Totoń-Żurańska, **Artur Jurczyszyn**, William Perucki, Paweł Wołkow. *Docosahexaenoic acid regulates gene expression in HUVEC cells treated with polycyclic aromatic hydrocarbons. Toxicol. Lett.* **2015**, Vol. 236, 2, 75-81. (IF = 3,262; KBN/MNiSW = 35).

Mechanizm molekularny stanu zapalnego i kancerogenezy wywołanej przez ekspozycję na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) nie jest w pełni poznany. Nasze badanie zostało przeprowadzone ze względu na duży potencjał pro-rakotwórczy i reaktywność metabolitów WWA, jak również podatność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na utlenianie.

Celem badania była ocena działania pro- lub przeciwzapalnego kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w pierwotnych ludzkich komórkach śródbłonka żyły pępowinowej (HUVEC), narażonych na działanie WWA. Analizowano wpływ DHA i / lub WWA na profil kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych, ekspresję białek: cyklooksygenazy-2 (COX-2), receptora węglowodorów aromatycznych (AHR) i S-transferazy glutationowej MU1 (GSTM1) oraz ekspresję genów: syntazy prostaglandyny 2 (PTGS2) AHR, GSTM1, PLA2G4A i cytochromu P450, CYP1A1.

Zaobserwowaliśmy, że ekspresja COX-2 i AHR wzrosła, natomiast ekspresja GSTM1 uległa zmniejszeniu w komórkach inkubowanych z DHA i WWA. Ponadto DHA powodował represję genu CYP1A1 oraz nadkexpresję genów AHR i PTGS2.

Nasze wyniki sugerują, że DHA znacznie przyczynia się do złagodzenia negatywnych skutków powodowanych przez WWA w komórkach śródbłonka. Co więcej, uzyskane wyniki sugerują, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe n-3 może być pomocna w zmniejszeniu szkodliwych skutków narażenia na WWA u ludzi mieszkających na terenach silnie zanieczyszczonych.

**4) Artur Jurczyszyn, Anna Zebzda, Jacek Czepiel, William Perucki, Stanisława Bazan-Socha, Dorota Cibor, Danuta Owczarek, Marcin Majka. *Geldanamycin and its derivatives inhibit the growth of myeloma cells and reduce the expression of the MET receptor.* J. Cancer. 2014, Vol. 5, 6, 480-490. (IF =3,271; KBN/MNiSW = 25).**

Geldanamycyna (GA) jest zaliczana do antybiotyków ansamycynowych, wykazuje silne właściwości przeciwnowotworowe. Celem pracy była ocena wpływu GA i jej pochodnych na wzrost komórek linii szpiczakowych oraz na komórki CD138+ uzyskane ze szpiku kostnego pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. Ocenie poddano stopień proliferacji, przeżywalność, apoptozę, cykl komórkowy komórek szpiczakowych, a także ekspresję białek na komórkach szpiczaka po uprzedniej inkubacji z geldanamycyną lub jej pochodnymi. GA i analogi wpływały negatywnie na komórki szpiczakowe hamując ich wzrost w sposób zależny od czasu i dawki. Komórki linii szpiczakowych odpowiadały zahamowaniem proliferacji po zastosowaniu 10 nM GA i 100 nM analogów GA. Pierwsze znaczące efekty działania GA na komórki U266 obserwowano już po 24 godz. W badaniach oceniających apoptozę 24 godzinna inkubacja komórek U266 z 100nM GA powodowała pojawienie się populacji komórek zarówno na wczesnych, jak i późnych etapach apoptozy, a 17AEP-GA i 17DMAG powodowały apoptozę o zbliżonym nasileniu do działania GA. Zaobserwowano, że w wyniku działania GA i jej pochodnych dochodzi do aktywacji Kaspazy-3. Analizę aktywności kinaz AKT i MAP 42/44 wykonano wykorzystując komórki U266 inkubując je 24 i 48 godz. z 100 nM GA i jej pochodnymi. Po 24 godz. inkubacji nie zaobserwowano znaczących zmian w ekspresji białek, natomiast po 48 godz. najsilniejsze efekty widoczne były dla białka AKT po zastosowaniu GA i 17AEP-GA. W badaniach oceniających cykl komórkowy stwierdzono, że 100 nM 17AEP-GA i 17-DMAP-GA powoduje zaburzenia cyklu komórkowego. W komórkach U266 zaobserwowano blokadę w fazie G1 manifestującą się prawie 2-krotnym wzrostem odsetka komórek w tej fazie cyklu i równoczesnym spadkiem odsetka komórek w fazie G2/M. W przypadku linii INA6 blokada dotyczyła zarówno fazy G1 jak i G2/M. GA i badane jej analogi poprzez indukcję apoptozy i blokadę cyklu komórkowego hamują wzrost komórek szpiczakowych, oraz wpływają na obniżenie ekspresji receptora MET. Badane pochodne GA mimo wprowadzonych modyfikacji zachowują silne przeciwnowotworowe właściwości. Dwa analogi GA, 17AEP-GA i 17DMAG ze względu na swoje właściwości mogą okazać się skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi chemioterapeutykami, niż dotychczas stosowane 17AAG opisywane w literaturze.

**5) Jacek Czepiel, Grażyna Biesiada, Tomasz Brzozowski, Agata Ptak-Belowska, William Perucki, M. Birczynska, Artur Jurczyszyn, Małgorzata Strzalka, Aneta Targosz, Aleksander Garlicki. *The role of local and systemic cytokines in patients infected with Clostridium difficile.* J. Physiol. Pharmacol. 2014, Vol. 65, 5, 695-703. (IF =2,386; KBN/MNiSW = 25).**

Panuje powszechne przekonanie, że patogenezę zakażenia *Clostridium difficile* jest wieloczynnikowa i zależy od czynników wirulencji (zjadliwości) wytwarzanych przez ten drobnoustrój, a także od zaburzeń przewodu pokarmowego, zmian bakteryjnej flory jelitowej oraz odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Nie w pełni poznano zwłaszcza odpowiedź immunologiczną w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile* i udział cytokin w patogenezie zakażenia. Badanie to miało na celu ocenę związku między cytokinami o działaniu prozapalnym i przeciwzapalnym a przebiegiem zakażenia *Clostridium difficile* w warunkach *in vivo*. Przebadano w sposób prospektywny dane 80 pacjentów. Grupa badana składała się z 40 pacjentów w wieku 30–87 lat (średni wiek 66,9 lat) zakażonych *Clostridium difficile*, hospitalizowanych w Oddziale Chorób Zakaźnych oraz w Oddziale Klinicznym Gastroenterologii i Hepatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i z 40 zdrowych ochotników w wieku 24–62 lat (średni wiek 51,1 lat). Stężenie cytokin IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), mieloperoksydazy (MPO) i prostaglandyny E2 (PGE2) w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA. Ponadto, oceniano zwykle parametry biochemiczne, w tym: liczbę krwinek białych z różnicowaniem leukocytów, liczbę płytek krwi oraz stężenie osocze kreatyniny, aminotransferazy alaninowej i białka C-reaktywnego. W grupie osób zakażonych *Clostridium difficile* odnotowano istotny wzrost stężenia wymienionych cytokin w porównaniu z grupą kontrolną: IL-1b (4,7 w porównaniu z 3,6 pg/ml), IL-6 (21,0 w porównaniu z 0,04 pg/ml), IL-10 (8,5 w porównaniu z 0,5 pg/ml), TNF- $\alpha$  (7,1 w porównaniu z 0,09 pg/ml). Poza tym, wykazano istotny wzrost stężenia MPO (1056,0 w porównaniu z 498,0 pg/ml) i PGE2 (2036,7 w porównaniu z 1492,0 pg/ml) w surowicy krwi u pacjentów zakażonych *Clostridium difficile* w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. U większości pacjentów zakażonych *Clostridium difficile* nie stwierdzono wzrostu stężenia IL-8. Obserwowano bezpośredni związek między stężeniem TNF- $\alpha$  a stężeniem kreatyniny. Przebieg

zakażenia *Clostridium difficile* charakteryzuje się początkową obecnością miejscowego procesu zapalnego, który następnie przekształca się w uogólnioną reakcję zapalną. Do jej objawów klinicznych zalicza się gorączkę, a także leukocytozę, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi oraz wzrost stężenia TNF-alfa, IL-1b, IL-6, IL-10, MPO i PGE2 w surowicy krwi. Pomimo wiodącej roli IL-8 w rozwoju miejscowego procesu zapalnego, twierdzimy że TNF-alfa i IL-6 mają kluczowe znaczenie w uogólnionej reakcji zapalnej u osób zakażonych *Clostridium difficile*, a stężenie osoczowe TNF-alfa przypuszczalnie stanowi główny czynnik decydujący o złym rokowaniu w przypadku zakażenia *Clostridium difficile*.

**6) Jacek Czepiel, Artur Jurczyszyn, Grażyna Biesiada, Iwona Sobczyk-Krupiarz, Izabela Jałowiecka, Magdalena Świstek, William Perucki, Aneta Teległów, Jakub Marchewka, Zbigniew Dąbrowski, Tomasz Mach, Aleksander Garlicki. *Rheological properties of erythrocytes in patients infected with Clostridium difficile*. *Postępy Hig. Med. Dośw. (Online)* **2014**, Vol. 68, 1397-1405. (IF =0,573; KBN/MNiSW = 15).**

Badana grupa składała się z 20 pacjentów zakażonych *Clostridium difficile* oraz 20 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Oceniano wpływ zakażenia *Clostridium difficile* na parametry reologiczne krwinek czerwonych, ich zdolność do zmiany kształtu i agregacji, przy użyciu laserowego optycznego rotacyjnego analizatora komórek (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, LORCA). Lepkość osocza określano za pomocą wiskozymetru kapilarnego do pomiaru lepkości osocza (Capillary Tube-Plasma Viscometer). Poza tym, oznaczano aktywność AChE i G6PD w krwinkach czerwonych metodą spektrofotometryczną.

Stwierdzono statystycznie istotny wzrost wartości wskaźnika agregacji, lepkości oraz aktywności G6PD, natomiast takie parametry, jak czas konieczny do osiągnięcia połowy maksymalnej agregacji ( $t_{1/2}$ ) i amplituda agregacji (AMP), zmniejszyły się w sposób statystycznie istotny u pacjentów zakażonych *Clostridium difficile* w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Odnotowano również zmniejszenie wskaźnika elongacji (ang. Elongation Index, EI) w przypadku niskich wartości naprężenia stycznego (od 0,3 Pa do 0,58 Pa) i jego zwiększenie w przypadku wartości naprężenia stycznego wahających się w zakresie 1,13-59,97 Pa. Powyższe wyniki były statystycznie istotne. Jest to pierwsze doniesienie dotyczące związku zakażenia przewodu pokarmowego *Clostridium difficile* z nieprawidłowymi zmianami właściwości reologicznych krwi, zwiększeniem lepkości surowicy i zwiększeniem agregacji krwinek czerwonych, które korelują ze stopniem ciężkości zakażenia. Te nieprawidłowe zmiany mogą stanowić dodatkowy mechanizm powodujący wzrost częstości występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*.

**7) Danuta Owczarek, Dorota Cibor, Kinga Sałapa, Artur Jurczyszyn, Tomasz Mach. *Homocysteine in patients with inflammatory bowel diseases*. *Prz. Lek.* **2014**, Vol. 71, 4, 189-192. (KBN/MNiSW = 6).**

U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna często obserwuje się hiperhomocysteinemię. Wśród czynników mogących sprzyjać temu zjawisku wymienia się: niedobory kobalaminy, kwasu foliowego, pirydoksyny, palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, kawy, niektóre leki i wiek. Celem przeprowadzonego badania była ocena poziomu homocysteiny u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit w zależności od stylu życia i aktywności choroby.

Do badania włączono 85 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem nieswoistym zapaleniem jelit (38 z chorobą Crohna i 47 wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) oraz 65 osób do grupy kontrolnej. Analizie poddano następujące parametry: aktywność choroby, czas trwania choroby, lokalizację zmian zapalnych, obecność powikłań, aktualne leczenie, przebyte zabiegi operacyjne, choroby towarzyszące, styl życia, parametry biochemiczne i poziom homocysteiny.

Łagodną hiperhomocysteinemię stwierdzono u 16 pacjentów z chorobą Crohna (42%), 19 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (40%) i 19 pacjentów z grupy kontrolnej (29%) ( $p = 0,59$ ). Nie stwierdzono istnienia korelacji pomiędzy poziomem homocysteiny a aktywnością choroby zapalnej. Jedynymi czynnikami mającymi wpływ na poziom homocysteiny były: suplementacja kwasu foliowego i płeć. Suplementacja kwasu foliowego prowadziła do obniżenia poziomu homocysteiny we wszystkich badanych grupach (11,8  $\mu\text{mol/l}$  vs 8,33  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,0065$  u pacjentów z chorobą Crohna i 10,94  $\mu\text{mol/l}$  vs 7,78  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,0069$  u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Stężenie homocysteiny u większości pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit jest prawidłowe lub nieznacznie podwyższone. Aktywność choroby nie ma wpływu na poziom homocysteiny. Suplementacja kwasu foliowego jest najistotniejszym czynnikiem mającym wpływ na poziom homocysteiny u chorych z nieswoistymi stanami zapalnymi jelit.

8. **Artur Jurczyszyn**, Jacek Czepiel, Grażyna Biesiada, Joanna Gdula-Argasińska, Dorota Cibor,

Danuta Owczarek, Wiliam Perucki, Aleksander B. Skotnicki.: [HGF, sIL-6R and TGF- \$\beta\$ 1 Play a](#)

[Significant Role in the Progression of Multiple Myeloma](#). **J Cancer**. 2014 11;5(7):518-24. doi:

10.7150/jca.9266. IF: 3,271; pkt. MNiSW: 25

## 6.4 Prace różne (współpraca interdyscyplinarna oraz własne pomysły)

1) Tomasz Pizoń, Marek Rajzer, Wiktoria Wojciechowska, Marta Rojek, Tomasz Kameczura, **Artur Jurczyszyn**, Danuta Czarnecka. *Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na sztywność tętnic, stres ścinający i aktywność wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej*. *Prz. Lek.* 2015, Vol. 72, 2, 53-59. (KBN/MNiSW = 6).

Celem badania było porównanie efektów terapeutycznych wybranych leków przeciwnadciśnieniowych na sztywność tętnic, stres ścinający w tętnicach szyjnych i aktywność metaloproteinaz, ponadto analiza związku tych zmiennych w przebiegu leczenia. Metodyka: 95 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stopniu 1 lub 2 zostało zrandomizowanych do sześciomiesięcznej monoterapii za pomocą chinaprylu, amlodypiny, hydrochlorotiazidu, losartanu lub bisoprololu. Każda terapeutyczna składała się z 19 pacjentów ( $N=19$ ). Na początku badania oraz po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia zbadano sztywność tętnic (PWV) za pomocą urządzenia Complior oraz wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. Podczas każdej wizyty pobierano próbki krwi celem oznaczenia jej lepkości. Stres ścinający (SS) wyliczono z lepkości krwi i prędkości jej przepływu. Stężenia metaloproteinazy 3 (MMP-3) w surowicy oraz tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 (TIMP-1) w osoczu oznaczano podczas pierwszej wizyty i po 6 miesiącach leczenia. Wyniki: ANOVA dla powtarzanych pomiarów wykazała we wszystkich grupach terapeutycznych istotny spadek PWV ( $\Delta\text{PWV}$ ) i spadek stężenia MMP-3 ( $\Delta\text{MMP-3}$ ) oraz wzrost stresu ścinającego w tętnicy szyjnej i stężenia TIMP-1 ( $\Delta\text{TIMP-1}$ ) ( $p<0,05$ ). Nie obserwowano różnic między grupami dla w/w efektów ( $p>0,05$ ). W modelu wyjaśniającym zmianę  $\Delta\text{PWV}$  utrzymały się ostatecznie jako istotne cztery zmienne przy współczynniku  $R^2 = 0,27$ : PWV na wizycie pierwszej,  $\Delta\text{TIMP-1}$ ,  $\Delta\text{MMP-3}$  i  $\Delta$  stresu ścinającego wyliczonego dla prędkości maksymalnej przepływu w tętnicy szyjnej wspólnej. Wnioski: Niezależnie od zastosowanego leczenia obserwowaliśmy podobny efekt spadku PWV. Redukcja sztywności tętnic jako wynik leczenia przeciwnadciśnieniowego jest silnie związana ze wzrostem sił stresu ścinającego, który jest wtórny do wzrostu prędkości przepływu krwi i zmian w metabolizmie tkanki łącznej.

2) Tomasz Pizoń, Marek Rajzer, Wiktoria Wojciechowska, Marek Jastrzębski, Agnieszka Olszanecka, Marta Rojek, **Artur Jurczyszyn**, Danuta Czarnecka. *Kardiomiopatia*



przerostowa ze śródkomorowym zwężeniem lewej komory (MVO) – opis przypadku. *Prz. Lek.* **2015**, Vol. 72, 5, 271-275. (KBN/MNiSW = 6).

76-letnia kobieta z wywiadem nadciśnienia tętniczego w stopniu 3, napadowego migotania przedsionków, hipercholesterolemii i cukrzycy typu 2. Pierwszą kliniczną manifestacją choroby był częstoskurcz komorowy. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono kardiomiopatię przerostową z wysokim wewnątrzkomorowym gradientem sięgającym 47 mmHg i śródkomorowym zaciskaniem na poziomie mięśni brodawkowatych (wielkość jamy lewej komory wynosiła 1-2 mm w okresie skurczu). Nie uwidoczniło się tętniaka lewej komory, natomiast komora była wydłużona i poszerzona w części okołokoniuszkowej, której czynność była obniżona, ale zsynchronizowana w czasie. Obraz naczyń wieńcowych w koronarografii był prawidłowy. W ramach prewencji nagłej śmierci sercowej implantowano jednojamowy kardiowerter-defibrylator (ICD, implantable cardioverter-defibrillator). W leczeniu antyarytmicznym zastosowano metoprolol o przedłużonym uwalnianiu oraz amiodaron. Obecny przypadek przedstawia rzadki rodzaj kardiomiopatii przerostowej u starszej kobiety charakteryzujący się śródkomorowym zaciskaniem.

**3) Maciej Machaczka, Alicja Markuszewska-Kuczyńska, Sofie Regenthal, Artur Jurczyszyn, Krystyna Gałązka, Bjorn Engelbrekt Wahlin, Monika Klimkowska.** *Clinical utility of different bone marrow examination methods in diagnosis of adults with sporadic Gaucher disease type 1.* *Pol. Arch. Med. Wew.* **2014**, Vol. 124, 11, 587-592. (IF =2,121; KBN/MNiSW =30).

Celem badania było porównanie użyteczności klinicznej biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (ASP) z trepanobiopsją (TB) w rozpoznawaniu choroby Gauchera GD typu 1 (GD1). Sześciu pacjentów ze sporadyczną GD1 i niebędących pochodzenia żydowskiego, zbadano początkowo przy użyciu rutynowej ASP i TB w celu ustalenia przyczyny małopłytkowości i powiększenia śledziona. W ramach obecnego badania, analizowany materiał od każdego pacjenta składał się z 2 szkiełek z rozmazami szpiku kostnego, gdzie na każdym z nich oceniano 500 komórek jądrowych, a następnie liczone średnią. Ocenę składu szpiku kostnego uzyskanego metodą TB przeprowadzono komputerowo, analizując obrazy cyfrowe szpiku.

Uzyskane wyniki wskazują, że ASP nie jest dostatecznie wiarygodną metodą diagnostyczną wykrywania GD1. Dlatego pacjentów z niejasnym długotrwałym powiększeniem śledziona i/lub małopłytkowością, u których wynik badania cytologicznego na obecność komórek Gauchera materiału uzyskanego za pomocą ASP jest ujemny, powinno się rutynowo kierować do diagnostyki enzymatycznej choroby Gauchera

**4) Artur Jurczyszyn, Anna Engel, Marek Rajzer, Jacek Czepiel, Grzegorz Mazur.** *Najnowsze postępy w rozpoznawaniu i leczeniu amyloidozy serca.* *Prz. Lek.* **2014**, Vol. 71, 6, 340-345. (KBN/MNiSW = 6).

Serce jest narządem często zajmowanym przez różne postaci amyloidozy; kardiomiopatie są główną przyczyną śmiertelności pacjentów z amyloidozą. Amyloidoza serca jest często rozpoznawana z opóźnieniem w związku z niespecyficznością objawów i nierozpoznawaniem wczesnych oznak amyloidowych zmian w sercu w rutynowych badaniach obrazowych. Sposób leczenia amyloidozy serca zależy od rodzaju białka amyloidu. W leczeniu amyloidozy związanej z immunoglobulinami stosuje się chemioterapię układową z przeszczepieniem lub bez przeszczepienia komórek macierzystych, zaś w leczeniu rodzinnej amyloidozy transtyretynowej u wybranych pacjentów stosuje się przeszczep wątroby. Trwają badania kliniczne nad wykorzystaniem siRNA w leczeniu kardiomiopatii związanych z amyloidozą transtyretynową oraz nad zastosowaniem stabilizatorów białek amyloidu. Rokowania zależą od rodzaju białka amyloidu; gorsze wyniki obserwuje się w przypadku amyloidozy łańcuchów lekkich. Opieka wspomagająca jest kamieniem węgielnym postępowania leczniczego; oczekuje się, że postęp w dziedzinie obrazowania serca i proteomiki pozytywnie wpłynie na naszą umiejętność diagnozowania, prognozowania rezultatów i leczenia amyloidozy serca.

5) Jan Maciej Zaucha, **Artur Jurczyszyn**, Anna Wojciechowska, Wojciech Rogowski. *Chłoniak Hodgkina u osób w wieku podeszłym. Acta Haematol. Pol.* **2013**, Vol. 44, 2, 156-160. (IC = 9; KBN/MNiSW = 4).

Artykuł przedstawia charakterystykę kliniczną i sposób leczenia starszej pacjentki lat 79 z chorobą Hodgkina (HL). Chorzy powyżej 60 roku życia stanowią około 10-20% chorych z HL. Przedyskutowano różnice w biologii choroby oraz prognozie leczenia u osób starszych w porównaniu z młodszymi. W u chorych z postacią zaawansowaną choroby rekomendacje terapeutyczne są dużo trudniejsze. Schemat ABVD szczególnie w połączeniu z czynnikami wzrostu powinien być stosowany bardzo ostrożnie, a leczenie w przypadku pojawienia się toksyczności płucnej natychmiast przerwane. Najlepiej starszych chorych włączać do badań klinicznych z użyciem nowych leków. Nadzieje może budzić zastosowanie w pierwszej linii leczenia z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD30 (brentuximab vedotin).

6) Stanisława Bazan-Socha, Marek Zolcinski, Marta Szostek, **Artur Jurczyszyn**, Małgorzata Rucinska, Sergiusz Demczuk, Jacek Musiał. *A fatal case of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis (macrophage activation syndrome) in the initial course of dermatomyositis with anti-Jo-1 antibody. Int. J. Rheum. Dis.* **2013**, Sep 30. (IF = 1.771; KBN/MNiSW = 20).

W pracy zaprezentowano śmiertelny przypadek zespołu aktywacji makrofagów, wtórnego do zapalenia skórno-mięśniowego z obecnością autoprzeciwciała Jo-1. Istotny był tutaj fakt, że powikłanie to wystąpiło w pierwszych miesiącach trwania schorzenia autoimmunologicznego. Zespół aktywacji makrofagów jest rzadkim schorzeniem stanowiącym zagrożenie życia. Jest to niekontrolowana reakcja zapalna, która przebiega jako powikłanie infekcji ogólnoustrojowych, nowotworów złośliwych (zwłaszcza chłoniaków) lub układowych chorób tkanki łącznej. Nadmiar cytokin wytwarzanych przez aktywowane limfocyty T i makrofagi powoduje postępującą dysfunkcję wielu narządów wraz z fagocytozą komórek krwiotwórczych szpiku kostnego przez aktywowane makrofagi. Zespół ten należy podejrzewać w przypadkach utrzymujących się stanów gorączkowych, które przebiegają z pancytopenią we krwi obwodowej. Może im towarzyszyć powiększenie wątroby i śledziony, oraz rumieniowo-obrzękowe zmiany skórne. Należy pamiętać, że to rzadkie powikłanie hematologiczne może rozwinąć się w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych nawet równolegle z pierwszymi klinicznymi objawami choroby układowej. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie mają kluczowe znaczenie dla rokowania chorego.

7) Agnieszka Giza, Wojciech Jurczak, **Artur Jurczyszyn**, Beata Piątkowska-Jakubas, Tomasz Sacha, Joanna Zdziarska, Krystyna Zawilska. *Hematologia - postępy 2012/2013. Med. Prakt.* **2013**, 9, 45-59. (KBN/MNiSW = 4).

8) Agnieszka Giza, Wojciech Jurczak, **Artur Jurczyszyn**, Beata Piątkowska-Jakubas, Tomasz Sacha. *Hematologia - postępy 2011. MP, Med. Prakt., Onkol.* **2012**, 5, 69-76. (IC = 1.730).

Do pierwotnych zmian związanych z transformacją nowotworową komórki plazmatycznej należą translokacje dotyczące genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH) zlokalizowanego w chromosomie 14, natomiast zmiany wtórne, na przykład delecja w obrębie chromosomu 17, wiążą się z progresją szpiczaka plazmocytoowego (SP). Przeprowadzona analiza zależności pomiędzy występowaniem zmian genetycznych wykrywanych za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in-situ* (FISH) a czasem przeżycia umożliwiła zaproponowanie nowego modelu prognostycznego SP. Analizy dokonano na dużej grupie 1069 chorych z nowo rozpoznanym SP leczonych w badaniu klinicznym Medical Research Council Myeloma IX.<sup>1</sup> W analizie jednowymiarowej do zmian wiążących się ze skróconym czasem wolnym od progresji choroby (PFS) należały: t(4;14), t(14;16), amp(1q21), del(13q14) i del(17p13), natomiast skrócenie czasu całkowitego przeżycia (OS) stwierdzono

u chorych z następującymi aberracjami: t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q21), del(13q14) i del(17p13). W analizie wielowymiarowej skrócenie PFS i OS stwierdzono u pacjentów z jedną z następujących zmian genetycznych: translokacje IGH, amp(1q21) i del(17p13); obserwacja ta została wykorzystana do zdefiniowania grup ryzyka. Do grupy o korzystnym rokowaniu zaliczono chorych bez tych zmian genetycznych (mediana PFS 23,5 mies., mediana OS 60,6 mies.), do grupy o pośrednim rokowaniu – chorych z jedną niekorzystną zmianą genetyczną (mediana PFS 17,8 mies., mediana OS 41,9 mies.), a grupę o dużym ryzyku stanowili chorzy z co najmniej 2 niekorzystnymi zmianami genetycznymi (mediana PFS 11,7 mies., mediana OS 21,7 mies.). Wymienione grupy ryzyka były niezależne od rokowania określonego według ISS (International Staging System), a dzięki połączeniu tych dwóch systemów zidentyfikowano grupę o bardzo dużym ryzyku, do której zakwalifikowano chorych z ISS 2 lub 3 oraz z co najmniej 2 niekorzystnymi zmianami genetycznymi. Do tak określonej grupy należało 13,8% analizowanej populacji; mediana PFS i OS wyniosła u nich zaledwie odpowiednio 9,9 i 19,4 miesiąca.

**9) Artur Jurczyszyn, Anna Engel, Stanisława Bazan-Socha, Jacek Czepiel, Grażyna Biesiada, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Bone marrow suppression with plasma cell leukemia-like reaction complicated by macrophage activation syndrome after metamizole overuse.* *Pol. Arch. Med. Wew.* **2013**, Vol. 123, 5, 257-258. (IF = 2.052; IC = 21.340; KBN/MNiSW = 30).

**10) Michał Terlecki, Wiktoria Wojciechowska, Marek Rajzer, Artur Jurczyszyn, Stanisława Bazan-Socha, Leszek Bryniarski, Danuta Czarnecka.** *Transient cortical blindness after coronary artery angiography.* *Postępy Kardiol. Interwencyjnej.* **2013**, Vol. 9, 1, 105-108. (IF = 0.066; IC = 10.180; KBN/MNiSW = 15).

Koronarografia jest obecnie złotym standardem w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, w związku z czym częstość wykonywania przezskórnych zabiegów wieńcowych, tj. angiografii oraz angioplastyki, jest duża. Powikłania naczyniowo-mózgowe po koronarografii i koronaroplastyce są rzadkie i zazwyczaj obejmują przejściowe ataki niedokrwienne oraz udary mózgu. Częstość występowania przejściowych korowych zaburzeń widzenia po środkach kontrastowych jest niewielka i bywa stwierdzana zazwyczaj w przypadku angiografii naczyń mózgowych. Przemijające korowe zaburzenia widzenia po zabiegu koronarografii opisano dotychczas jedynie u kilkunastu pacjentów. Biorąc pod uwagę szerokie i częste zastosowanie koronarografii na świecie, a także w Polsce, jest to więc wyjątkowo rzadkie powikłanie. Do I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przyjęto 32-letniego chorego z licznymi pobudzeniami dodatkowymi o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa, ze zmianami w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym sugerującymi podejrzenie zespołu Brugadów, a także z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. W celu wykluczenia podłoża niedokrwiennego obserwowanych nieprawidłowości chorego zakwalifikowano do koronarografii. W wykonanym badaniu nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych. Przebieg zabiegu był powikłany przejściowymi korowymi zaburzeniami widzenia, które odniesiono do neurotoksycznego działania kontrastu. W przeprowadzonej wówczas tomografii komputerowej mózgowia nie zaobserwowano patologii, a w badaniu okulistycznym i neurologicznym nie odnotowano przyczyn zgłaszanych dolegliwości. Zaburzenia widzenia ustąpiły samoistnie w ciągu kilkunastu godzin.

**11) Artur Jurczyszyn, Daria Zawirska, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Białaczka plazmatyczno-komórkowa, wysoce agresywna gammapatia monoklonalna z niekorzystnym rokowaniem.* *Prz. Lek.* **2011**, Vol. 68, 6, 320-325. (IC = 4.960; KBN/MNiSW = 6). Białaczka plazmatycznokomórkowa (PCL) jest agresywną odmianą szpiczaka plazmocytozy (MM) i charakteryzuje się obecnością >20% komórek plazmatycznych, krążących we krwi obwodowej. PCL stanowi około 2-4% wszystkich dyskrazji plazmocytozy i istnieje w dwóch formach: pierwotnej i wtórnej. Pierwotna PCL powstaje de Novo, podczas gdy wtórna PCL powstaje w wyniku białaczkowej transformacji u pacjentów z wcześniej rozpoznany szpiczakiem plazmocytozy. Ze względu na to, iż mechanizmy biorące w patogenezie PCL nie są w pełni poznane, niezmiernie ważnymi narzędziami badawczymi są: ocena immunofenotypowa, genetyczna (konwencjonalny kariotyp, fluorescencyjna hybrydyzacja In situ – FISH, badanie profilu ekspresji genów – GEP i porównawcza hybrydyzacja genomowa z zastosowaniem mikromacierzy – array-CGH) oraz

immunohistochemia aby odpowiedzieć na pytanie: dlaczego komórki plazmatyczne wychodzące ze szpiku kostnego i stają się wysoce agresywne. Ze względu na to, iż leczenie pacjentów z PCL standardowymi lekami jest mało efektywne, w celem przełamania złego rokowania, wprowadzono kombinacje nowych specyfików w leczeniu indukcyjnym oraz przeszczepianie komórek macierzystych (przeszczepy zarówno auto- jak i allogeniczne).

**12) Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki. Zastosowanie inhibitorów proteasomów w chorobach nowotworowych. Adv. Clin. Exp. Med. 2006, Vol. 15, 2, 309-320. (IC = 5.710; KBN/MNiSW = 5).**

Proteasom 26S jest dużą, wewnątrzkomórkową proteazą, rozpoznającą i degradującą białka zaznaczone przez układ ubikwityny do zniszczenia. Właściwa degradacja białek komórkowych ma znaczenia dla czynności komórek prawidłowych, a inhibicja szlaku proteasomów prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy. Zaburzenia regulacji tego układu enzymatycznego mogą również odgrywać rolę w rozwoju nowotworu i oporności na leki, co czyni inhibicję proteasomów nowym celem terapeutycznym. Bortezomib – dipeptyd kwasu boronowego, bezpośrednio inhibujący kompleks enzymatyczny, jest pierwszym inhibitorem proteasomów, który wszedł do praktyki klinicznej. Wykazano aktywność bortezomibu w kilku typach nowotworów, co potwierdza wartość terapeutyczną hamowania proteasomów w tych chorobach u człowieka. Został zatwierdzony w 2003 roku do leczenia opornego szpiczaka plazmocytozy (MM), a u około jednej trzeciej pacjentów z nawrotem MM nastąpiła remisja lub stabilizacja choroby, co stwierdzono w dużych badaniach klinicznych. Mechanizm działania bortezomibu jest częściowo monitorowany przez inhibicję czynnika jądrowego-kappa B, prowadząc do apoptozy, zmniejszenia ekspresji cytokin angiogennych i hamowania przylegania komórek nowotworowych do zrzębu. W pracy omówiono inhibicję proteasomów jako nowy cel terapeutyczny, skupiając się na mechanizmach działania i aktualnych doświadczeniach klinicznych z bortezomibem.

**13) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smołeń, Aleksander B. Skotnicki. Makroglobulinemia Waldenströma - nowe wskaźniki diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz kryteria rozpoczęcia terapii. Adv. Clin. Exp. Med. 2004, Vol. 13, 2, 327-336. (IC = 6.020; KBN/MNiSW = 5).**

Artykuł przedstawia zalecenia dotyczące terapii chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM) oraz kryteria odpowiedzi na leczenie, które zostały przygotowane przez Zespół Ekspertów w trakcie II Międzynarodowych Warsztatów Dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma. Warsztaty odbyły się w Atenach, we wrześniu 2002 roku. WM jest nowotworowym zaburzeniem komórek limfoplazmatycznych, które wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę M (IgM). Zaproponowano kryteria rozpoznawania obejmujące obecność białka monoklonalnego IgM oraz komórek limfoplazmatycznych w szpiku i/lub węzłach chłonnych. Eksperti przyjęli również następujące stanowiska terapeutyczne dotyczące leczenia chorych z makroglobulinemią Waldenströma: (1) Leki alkilujące, analogi nukleozydów i rituksymab stanowią uzasadniony wybór w leczeniu pierwszego rzutu w WM. (2) Kladrybina, jak i fludarabina stanowią również uzasadniony wybór w leczeniu WM. (3) Połączenie leków alkilujących, analogów nukleozydów, czy rituksymabu powinno być poparte badaniami klinicznymi. (4) Rituksymab może u pewnych chorych wywołać nagły wzrost stężenia IgM i poziomu lepkości surowicy, które mogą prowadzić do powikłań, dlatego zaleca się ścisłe monitorowanie tych parametrów i objawów nadlepkości w trakcie leczenia tym lekiem. (5) W przypadku nawrotu choroby rozsądne jest zastosowanie alternatywnych leków pierwszego rzutu lub ponowne zastosowanie tego samego leku. Jednak autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu osób z nawrotem choroby, zaleca się ograniczać narażenie na leki alkilujące lub analogi nukleozydów. (6) W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć chemioterapię łączoną u tych osób, które są w stanie tolerować leczenie mielotoksyczne, talidomid „solo” lub z deksametazonem. (7) U pacjentów z chorobą oporną lub nawracającą można rozważyć autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego. (8) Przeszczep allogeniczny powinno się przeprowadzać jedynie w warunkach badania klinicznego. (9) Plazmafereza powinna być uważana za leczenie tymczasowe do momentu włączenia leczenia ostatecznego. (10) Rituksymab powinno się rozważać u chorych z neuropatiami związanymi z IgM. (11) Kortykosteroidy mogą być użyteczne w leczeniu objawowej mieszanej kriglobulinemii. (12) Rzadko zaleca się splenektomię, ale stosuje się ją w leczeniu bolesnej splenomegalii i hipersplenizmu.

**14) Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki.** *Postępy w badaniach nad molekularną patogenezą amyloidozy oraz implikacje kliniczne.* *Adv. Clin. Exp. Med.* **2004**, Vol. 13, 4, 669-676. (IC = 6.020; KBN/MNiSW = 5).

Amyloidozy stanowią grupę chorób, w których ważną rolę odgrywa nieprawidłowe fałdowanie białek pozakomórkowych. Ten dynamiczny proces, występujący równolegle lub jako alternatywa dla fałdowania fizjologicznego, generuje nierozpuszczalne, toksyczne agregaty białkowe odkładane w tkankach w postaci białka włóknikowego. Złogi amyloidu identyfikuje się na podstawie zielono-jabłkowej dwułamności w mikroskopie polaryzacyjnym, po wybarwieniu czerwieńią Kongo oraz obecności sztywnych włókienek o średnicy od 7,5 do 10 nm w mikroskopii elektronowej. Dwie najczęstsze formy amyloidozy układowej to amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) o częstości występowania w krajach zachodnich około 1 przypadek na 100 000 oraz amyloidoza odczynowa, której przyczyną są przewlekłe choroby zapalne (np. reumatoidalne zapalenie stawów i przewlekłe zakażenia). Amyloidoza wrodzona jest zespołem zaburzeń, gdzie wciąż dochodzi do odkrywania nowych typów choroby, co stanowi często trudny problem diagnostyczny dla lekarza. Złogi amyloidu w tkance mózgowej leżą u podłoża choroby Alzheimera, dotykającej wiele milionów ludzi na całym świecie. Ośrodkowy układ nerwowy stanowi także cel białek prionowych, będących przyczyną zespołu rzadkich wrodzonych lub nabytych chorób neurodegeneracyjnych. Około 1 milion dializowanych pacjentów na całym świecie, obciążonych jest ryzykiem amyloidozy objawowej. W artykule przedstawiono klasyfikację, epidemiologię, patogenezę, molekularne mechanizmy i rokowanie w amyloidozie, szczególnie w odniesieniu do dwóch najczęstszych typów: amyloidozy łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) i rodzinnej amyloidozy transtyretynowej (ATTR).

**15) Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki.** *Makroglobulina Waldenströma - opinie ekspertów dotyczące nowych możliwości terapii oraz kryteria odpowiedzi na leczenie.* *Pol. Arch. Med. Wew.* **2004**, Vol. 112, 3, 1113-1121. (IC = 6.180; KBN/MNiSW = 5).

**16) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander B. Skotnicki.** *Znaczenie angiogenezy w prawidłowej i nowotworowej hematopoezie.* *Adv. Clin. Exp. Med.* **2003**, Vol. 12, 4, 489-496. (IC = 5.510; KBN/MNiSW = 5).

**17) Artur Jurczyszyn, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander Bartłomiej Skotnicki.** *Czynnik wzrostu hepatocytów, od diagnostyki do zastosowań klinicznych.* *Prz. Lek.* **2003**, Vol. 60, 6, 425-434. (IC = 5.520; KBN/MNiSW = 5).

**18) Beata Piątkowska-Jakubas, Agnieszka Załuska, Artur Jurczyszyn, Jerzy Stachura, Zbigniew Rudzki, Aleksander B. Skotnicki.** *Spontaniczna ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi u chorego z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej poddanego syngenicznemu przeszczepieniu komórek hemopoetycznych.* *Acta Haematol. Pol.* **2001**, Vol. 32, z. 3, 347-354. (IC = 5.390; KBN/MNiSW = 4).

W pracy kazuistycznej przedstawiono przypadek 48-letniego chorego z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, poddanego syngenicznemu przeszczepieniu komórek hematopoetycznych, u którego wystąpiła ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi – aGBHD (komponenta jelitowa) potwierdzona badaniem histopatologicznym wycinka jelita grubego. Przedstawiono wyniki leczenia aGVHD wysokimi dawkami sterydów. Podjęto próbę wskazania przyczyn rozwoju ostrej GVHD w opisywanym przypadku

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopiśmie międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt 4 A:

1) Maciej R. Czerniuk, **Artur Jurczyszyn**, Grzegorz Charliniski. *State of oral mucosa as an additional symptom in the course of primary amyloidosis and multiple myeloma disease. Case Rep. Med.* **2014**, Vol. 2014, art. no. 293063, 5.

2) **Artur Jurczyszyn**. *Szpiczak plazmocytowy. [w: Hematologia - postępy 2013/2014]. MP, Med. Prakt., Onkol.* **2014**, 5, 65-67.

3) Aleksander B. Skotnicki, **Artur Jurczyszyn**. *Słowo wstępne*. W: Szpiczak mnogi, poradnik dla pacjentów Kraków, **2013**, 9. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

4) **Artur Jurczyszyn**, Norbert Grząsko, Aleksander B. Skotnicki. *Szpiczak mnogi - diagnostyka i leczenie*. W: Szpiczak mnogi, poradnik dla pacjentów, Kraków, **2013**, 15-38. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

5) Ryszard Czepko, **Artur Jurczyszyn**, Aleksander Bartłomiej Skotnicki, Przemysław Masłowski. *Wertebroplastyka w szpiczaku mnogim. Ocena wyników leczenia i poprawy jakości życia*. W: Fizjoterapia w teorii i praktyce. pod red. Jolanty Jaworek, Bogusława Frańczuka. Kraków, **2012**, 271-281.

6) **Artur Jurczyszyn**. *Protokoły i schematy terapeutyczne stosowane u chorych na szpiczaka mnogiego*. W: Szpiczak mnogi, przypadki kliniczne. T. 3, Kraków, **2012**, 1-22. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

7) **Artur Jurczyszyn**, Szymon Fornagiel, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander Bartłomiej Skotnicki. *Wybrane opisy przypadków chorych ze szpiczakiem mnogim leczonych w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*. W: Szpiczak mnogi, przypadki kliniczne. T. 3, Kraków, **2012**, 23-40. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

8) **Artur Jurczyszyn**, Aleksander Bartłomiej Skotnicki. *Niedokrwistość oraz powikłania infekcyjne u chorych na szpiczaka mnogiego*. W: Szpiczak mnogi, wybrane zagadnienia. T. 2. Kraków, **2011**, 17-29. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

9) Ewa Ceborska-Scheiterbauer, **Artur Jurczyszyn**, Małgorzata Schlegel-Zawadzka. *Żywnienie chorych na szpiczaka mnogiego*. W: Szpiczak mnogi, wybrane zagadnienia. T. 2, Kraków, **2011**, 139-149. Wydawnictwo: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka

10) **Artur Jurczyszyn**, Aleksander B. Skotnicki. *Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. Epidemiologia, patogeneza, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby*. W: Szpiczak mnogi, kompleksowa diagnostyka i terapia, Wrocław, **2010**, s. 4-16. Wydawnictwo Medyczne Górnicki

11) **Artur Jurczyszyn**. *Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego*. W: Szpiczak mnogi, kompleksowa diagnostyka i terapia, Wrocław, **2010**, 149-163.

12) Zbigniew Janeczko, **Artur Jurczyszyn**, Barbara Bochenek. *Właściwości biologiczne resweratrolu i możliwości jego stosowania w terapii szpiczaka mnogiego*. *Panacea*. **2009**, 2, 9-11.

13) **Artur Jurczyszyn**, Aleksander B. Skotnicki. *Inhibitory proteasomów w leczeniu szpiczaka mnogiego*. *Ordynator Leków*. **2005**, Vol. 5, 4, 3-12.

14) **Artur Jurczyszyn**, Beata Byrska-Krobicka. *Podejrzenie choroby dekompresyjnej u nurka*. *Med. Sport. Pract.* **2003**, Vol. 4, 3-4, 1-2.

C) Rozdziały w książkach

1) **Artur Jurczyszyn**, Aleksander B. Skotnicki. *Historia odkrycia szpiczaka mnogiego*. W: Szpiczak mnogi, najnowsze metody rozpoznawania i leczenia, Warszawa, **2009**, 13-22.

2) **Artur Jurczyszyn**. *Znaczenie badań obrazowych w diagnostyce szpiczaka*. W: Szpiczak mnogi, najnowsze metody rozpoznawania i leczenia, Warszawa, **2009**, 101-116.

D) Współpraca naukowa

1) Współpraca z Mayo Clinic (prof. Morie A. Gertz oraz prof. Robert A. Kyle) w zakresie badań naukowych w szpiczaku

2) Współpraca z Hackensack University Medical Center, New York (prof. David Vesole oraz

prof. David Siegal) oraz z Weill Cornell Medical College (prof. Ruben Niesvizky)

3) Współpraca z Dana Farber Cancer Institute, Boston (prof.. Steven P. Treon, prof. Kenneth Anderson, prof. Paul Richardson oraz prof. Jorge J. Castillo)

F) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1) Złoty medal 650-lecia Uniwersytetu Jagiellońskiego od Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego za osiągnięcia naukowe w 2015 r.

H) Dorobek naukowy:

1. Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **126,817** (IC = **118,61**; KBN/MNiSW = **1076,5**).
2. Łączna punktacja dla publikacji monograficznych wynosi: **45**
3. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): **126**.
4. Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): **5**.
5. Łączna liczba publikacji pełnotekstowych wynosi **28**.

#### **5. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta**

A) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1) Shaji K Kumar, Jae Hoon Lee, Meletios A. Dimopoulos, Evangelos Terpos, Efsthathios Kastritis, , Wee Joo Chng, **Artur Jurczyszyn**, Hiroshi Handa, Shuji Ozaki, Xavier Leleu, Philippe Moreau, Juan José Lahuerta, Chaim Shustik, Daniel Dirck Waller, Meral Beksac, Ravi Vij, Kihyun Kim, Jin Seok Kim, Ashraf Z Badros, Melissa Alsina and Brian G. M. Durie. *Outcomes after Initial Relapse of Multiple Myeloma: An International Myeloma Working Group Study 4201*, Blood, American Society of Hematology 56th annual meeting, Orlando, 5-8.12. **2015**.

2) Hélène Demarquette, Stéphane Guidez, **Artur Jurczyszyn**, Denis Caillot, Brigitte Pegourie, Marie Lorraine Chretien, Charles Lancesseur, Lionel Karlin, Cristina M. Joao, Claire Bories, Laurence Legros, Laurent Garderet, Souhila Ikhlef, Martine Escoffre, Bruno Royer, Laurent Voillat, Cyrille Hulin, Anne Banos, Eric G. Voog, Anne-Marie Stoppa, Lofti



Benboubker, Niels Abildgaard, Katell Le Du, Philippe Moreau, Thierry Facon, Sonja Zweegman, Margaret MACRO, Francesca Gay, Evangelos Terpos and Xavier Leleu. *Time to Spare Newly Diagnosed Non Transplant Eligible Myeloma (eNDMM) from Thalidomide* 4245, Blood, American Society of Hematology 56th annual meeting, Orlando, 5-8.12. **2015**.

**3) Artur Jurczyszyn**, Alessandro Gozzetti, Alfonso Cerase , Vania Hungria, Edvan Crusoe, Ana L. Silva , Ravi Vij , Mark A. Fiala , Jo Caers , Leo Rasche , Ajay K. Nooka , Sagar Lonial , David H. Vesole, Sandhya Philip Shane Gangatharan, Agnieszka Druzd-Sitek , Jan Walewski, Alessandro Corso, Federica Cocito, Marie-Christine M. Vekemans , Erden Atilla, Meral Beksac , Xavier Leleu, Julio Davila, Ashraf Badros, Ruben Niesvizky, Ekta Aneja , Niels Abildgaard , Efstathios Kastritis, Dorotea Fantl , Natalia Schutz , Tomas Pika , Magdalena Olszewska-Szopa , Aleksandra Butrym, Lidia Usnarska-Zubkiewicz , Norbert Grząsko, Saad Usmani, Hareth Nahi, Chor S Chim, Chaim Shustik , Krzysztof Mądry , Suzanne Lentzsch, Alina Świdarska, Grzegorz Helbig, Renata Guzicka-Kazimierczak , Nikoletta Lendvai, Anders Waage, Kristian T. Andersen, Hirokazu Murakami , Sonja Zweegman , Aleksander B. Skotnicki and Jorge J. Castillo *Central Nervous System Involvement by Multiple Myeloma: a Multi-Institutional Retrospective Study of 172 Patients*, 15 International Myeloma Workshop, September 23-26, **2015**, Rome, Italy

**4) Artur Jurczyszyn**, Vania Hungria, Edvan Crusoe, Anna Carolina Monteiro de Castro , Tomas Pika , Michele Delforge , Xavier Leleu , Leo Rasche , Ajay K. Nooka , Agnieszka Druzd-Sitek, Jan Walewski Julio Davila, Jo Caers , Vladimir Maisnar, Morie Gertz , Massimo Gentile , Dorotea Fantl , Giuseppe Mele , David H. Vesole , Magdalena Olszewska-Szopa , Andrew J. Yee , Chaim Shustik , Suzanne Lentzsch, Kristian T. Andersen , Sonja Zweegman , Krzysztof Gawroński , Alessandro Gozzetti, Aleksander B. Skotnicki and Jorge J. Castillo *Skin Involvement by Multiple Myeloma: a Multi-Institutional Retrospective Study of 53 Patients* 15 International Myeloma Workshop, September 23-26, **2015**, Rome, Italy

5) R. Morga, **Artur Jurczyszyn**, E. Grzywna, A. Pala, S. Dyszkiewicz, M. Pyrich, K. Stachura, M. Krupa, M. Luberda, M. Moskała; *The analgesic effect of percutaneous vertebroplasty in vertebral compression fractures treating*; 42<sup>nd</sup> Congress of the Polish Society of Neurosurgeons with Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Lublin 23-26.09.2015

6) Joanna Gdula-Argasinska, Katarzyna Wojton, Jacek Czepiel, **Artur Jurczyszyn**, Aneta Garbacik-Woźniakiewicz, Michal Wozniakiewicz, Tadeusz Librowski; *Eicosanoids as mediators of inflammation in the in vitro model* 5th European Workshop on Lipid Mediators, Istanbul, October 23-24, **2014**.

7) E. Grzywna, R. Morga, **Artur Jurczyszyn**, K. Stachura, M. Krupa, M. Moskała; *Percutanenous vertebroplasty in painful vertebral compression fractures*, EANS 2014, Prague, 12-17.10.**2014**

8) **Artur Jurczyszyn**, A. Ząbek-Adamska, R. Drożdż; *Discriepancies between different quantitative albumin determination methods in patient with monoclonal gammopathies*, 0690; IFCC WorldLab Istanbul, 22-26.06.**2014**

9) Joanna Gdula-Argasińska, Aneta Garbacik, Jacek Czepiel, **Artur Jurczyszyn**; *Maresin improves protective role of EPA in A549 cell line treated with benzo(a)pyrene* FEBS EMBO 2014 Conference, Paris, France, 30 August - 4 September, **2014**.

10) Joanna Gdula-Argasińska, Aneta Garbacik-Woźniakiewicz, Michał Woźniakiewicz, Jacek Czepiel, **Artur Jurczyszyn**, Agata Grzywacz, Neslisah Tohumserper, Tadeusz Librowski; *Isoprostane determination in eukariotic cells with different metabolism using UHPLC/MS-TOF method* The XXIII International Symposium of "Molecular and physiological aspects of regulatory processes of the organism" **2014**.

11) Elzbieta Iskierka-Jazdzewska, Anna Stepien, Federico Canzian, Alessandro Martino, Daniele Campa, Angelika Stein, Malgorzata Krawczyk-Kulis, Malwina Rybicka, Slawomira Kyrz-Krzemien, Aleksandra K. Butrym, Grzegorz Mazur, **Artur Jurczyszyn**, Daria Zawirska, Norbert Grzasko, Waldemar Tomczak, Edyta Subocz, Marzena Watek, Marcin Pasiarski, Marcin Rymko, Malgorzata Calbecka, Agnieszka Druzd-Sitek, Jan Walewski, Marcin Kruszewski, Malgorzata Razny, Jan M Zaucha, Marek Dudzinski, Pawel Gaj, Krzysztof Warzocha, Krzysztof Jamroziak; *Cereblon (CRBN) Gene Polymorphisms Predict Clinical Response and Progression-Free Survival in Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide: A Pharmacogenetic Study of Immense Consortium*; 3628, Blood American Society of Hematology 56th annual meeting, San Francisco, 6-9.12. **2014**.

12) Charles Herbaux, Cristina M. Joao, Alexia Plocque, Valentine Richez, Francesca Gay, Loic Renaud, Laurence Legros, Laurent Garderet, Souhila Ikhlef, Brigitte Pegourie, Martine Escoffre-Barbe, Bruno Royer, Laurent Voillat, Cyrille Hulin, Anne Banos, Eric G. Voog, Lionel Karlin, Anne-Marie Stoppa, Lotfi Benboubker, Sonja Zweegman, Eva De Jongh, Niels Abildgaard, Katell Le Dû, **Artur Jurczyszyn**, Philippe Moreau, Thierry Facon, Denis Caillot, Evangelos Terpos and Xavier Leleu; 3481 *Subcutaneous Bortezomib, Melphalan and Prednisone in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*; 3481; *Blood* American Society of Hematology 56th annual meeting, San Francisco, 6-9.12. **2014**.

13) Juan Sainz, Carmen Belén Lupiañez, Daniele Campa, Gabriele Buda, Hernan Jose Moreno, Marek Dudzinski, Charles Dumontet, Ramón García-Sanz, Krzysztof Jamrozak, **Artur Jurczyszyn**, Stefano Landi, Fabienne Lesueur, Herlander Marques, Joaquín Martínez-López, Victor Moreno, Mario Petrini, Rui Manuel Reis, Zofia Szemraj-Rogucka, Annette Juul Vangsted, Judit Varkonyi, Ulla Vogel, Marzena Watek, Federico Canzian and Rafael Rios; *Type 2 Diabetes-Related Variants Influence on the Risk of Developing Multiple Myeloma: Results from the Immense Consortium*; 2044; *Blood* American Society of Hematology 56th annual meeting, San Francisco, 6-9.12. **2014**.

14) Federico Canzian, Katia Beider, Gabriele Buda, Felipe de Arriba de la Fuente, Marek Dudzinski, Charles Dumontet, Ramon Garcia-Sanz, Hiroshi Handa, Krzysztof Jamrozak, Manuel Jurado, **Artur Jurczyszyn**, Stefano Landi, Fabienne Lesueur, Herlander Marques, Joaquín Martínez-López, Victor Moreno, Hirokazu Murakami, Arnon Nagler, Mario Petrini, Rui Manuel Reis, Rafael Rios, Juan Sainz, Zofia Szemraj-Rogucka, Annette Juul Vangsted, Judit Varkonyi, Ulla Vogel, Marzena Watek and Daniele Campa, *The International Multiple Myeloma Research (IMMEnSE) Consortium: Genetics of Multiple Myeloma Risk and Prognosis*; 3421; *Blood* American Society of Hematology 56th annual meeting, San Francisco, 6-9.12. **2014**.

15) F. Canzian, D. Campa, G.Buda, P. Bugert, D de Arriba de la Fuente, M. Dudziński, C. Dumontet, R. Garcia-Sanz, F. Gemignani, K. Jamrozak, M. Jurado, **Artur Jurczyszyn**, S. Landi, F. Lesueur, H. Marques, J. Martinez-Lopez, V. Moreno, E. Orciuolo, M. Petrini, R.M. Reis, R. Rios, A.M. Rossi, J. Sainz, Z. Szemraj-Rogucka, A.J. Vengsted, J. Varkonyi, U. Vogel, M. Wątek, A. Martino; *Molecular Genetic Epidemiology of Multiple Myeloma: the*

*IMMEnSE (International Multiple Myeloma rESEarch) Consortium*; P-427, 14<sup>th</sup> International Myeloma Workshop, 3-7.04.2013, Kyoto, Japan

16) Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Jakub Debski, Aleksandra K. Butrym, Wojciech Legiec, Marek Hus, Anna Dmoszynska, Beata Stella-Holowiecka, Jan M Zaucha, Marcin Rymko, Tigran Torosian, Grzegorz Charlinski, Ewa Lech-Maranda, **Artur Jurczyszyn**, Halina Urbanska-Rys, Agnieszka Druzd-Sitek and Kazimierz Kuliczkowski; *Efficacy Of Lenalidomide Treatment In Multiple Myeloma (MM) Patients – a Report of Polish Myeloma Group*; 3236; *Blood* American Society of Hematology 55th annual meeting, New Orleans, 7-10.12. 2014.

17) **Artur Jurczyszyn**, B. Małkowski, Aleksander B. Skotnicki; *Preliminary Polish experience in the diagnostic utility of 18-FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma*. Polsko-Ukraińska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Szpiczak mnogi - nadzieje i fakty", Lwów, Ukraina, 18-19 maja 2007.

18) **Artur Jurczyszyn**, B. Małkowski, Aleksander B. Skotnicki; *Diagnostic utility of 18-FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma* 12th Congress of the European Hematology Association, Vienna, Austria, June 7-10, 2007.

19) Marcin Majka, A. Zebzda, **Artur Jurczyszyn**, D. Jarocho, Aleksander B. Skotnicki; *Gene expression profile in bone marrow - derived stromal cells of myeloma patients* XIth International Myeloma Workshop, IVth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Kos Island, Greece, 25-30 June 2007.

20) Marcin Majka, A. Zebzda, **Artur Jurczyszyn**, D. Jarocho, Aleksander Skotnicki; *Increased expression of pro-angiogenic and decreased expression of osteogenic genes in mesenchymal stem cells after stimulation with myeloma-derived microvesicles* 12th Congress of the European Hematology Association, Vienna, Austria, June 7-10, 2007.

21) Anna Zebzda, **Artur Jurczyszyn**, Wojciech Czogala, Ewa Lesko, Jolanta Gozdzik, Aleksander B. Skotnicki, Marcin Majka; *Comparison of myeloma cells killing efficiency by geldanamycin and its analogs*. *Blood* American Society of Hematology Forty-eight annual meeting, Orlando, Florida, December 9-12, 2006.

**22)** Marcin Majka, **Artur Jurczyszyn**, A. Zebzda, Wojciech Czogala, Zbigniew Rudzki, Jolanta Goździk, Teresa Wolska, Aleksander B. Skotnicki, Mariusz Z. Ratajczak; *Expression of c-met receptor in bone marrow of multiple myeloma patients following chemotherapy* XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła, 8-10 września **2005**.

**23)** Marcin Majka, **Artur Jurczyszyn**, Anna Zebzda, Wojciech Czogala, Ewa Lesko, Zbigniew Rudzki, Jolanta Goździk, Teresa Wolska-Smolen, Aleksander B. Skotnicki, Mariusz Z. Ratajczak; *C-met receptor as a potential target for the treatment of patients with multiple myeloma* Blood American Society of Hematology Forty-seven Annual Meeting, Atlanta, Georgia, December 10-13, **2005**.

**24)** Marcin Majka, **Artur Jurczyszyn**, A. Zebzda, Wojciech Czogala, Zbigniew Rudzki, J. Goździk, Teresa Wolska, Aleksander B. Skotnicki, Mariusz Z. Ratajczak; *Expression of c-met receptor in bone marrow of multiple myeloma patients following chemotherapy* 10th International Myeloma Workshop, Sydney, 10-14 April **2005**.

**25)** **Artur Jurczyszyn**, Teresa Wolska-Smoleń, M. Sobociński, Danuta Fedak, Jerzy W. Naskalski, Aleksander B. Skotnicki; *Serum concentrations of proangiogenic cytokines in patients with multiple myeloma* VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów "Przewlekłe choroby mielo- i limfoproliferacyjne", Lublin, 16-17 maja **2003**.

**26)** Aleksander B. Skotnicki, **Artur Jurczyszyn**, Teresa Wolska-Smoleń, Janusz Krawczyk, M. Sobociński, Danuta Fedak, Jerzy Naskalski; *Proangiogenic cytokines in multiple myeloma patients* 32nd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, Paris, July 5-8, **2003**.

**27)** **Artur Jurczyszyn**, Teresa Wolska-Smolen, Aleksander Skotnicki; *Plasma levels of cytokines in multiple myeloma patients* 8th Annual Congress of the European Hematology Association, Lyon, France, 12-15 June **2003**.

**28) Artur Jurczyszyn**, Teresa Wolska-Smoleń, D. Zawirska, Danuta Fedak, Jerzy Naskalski, Aleksander B. Skotnicki; *Pro-inflammatory and angiogenic cytokines in multiple myeloma patients* Multiple Myeloma 9th International Workshop, Salamanca, Spain, May 23-27 **2003**.

**29) Maciej Machaczka**, Anna Wojas-Pelc, Beata Piatkowska-Jakubas, Małgorzata Rucinska, **Artur Jurczyszyn**, Aleksander-B. Skotnicki; *Psolaren and ultraviolet A irradiation (PUVA) as adjuvant treatment of steroid- responsive chronic extensive Graft-Versus-Host Disease (GVHD)* 27th Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation and 17th Meeting of the Nurses Group, Maastrich, The Netherlands, March 25-28, **2001**.

**30) Artur Jurczyszyn**, Larissa Verda, M. Machaczka, Teresa Wolska-Smoleń, Aleksander B. Skotnicki; *Follow up of multiple myeloma /MM/ patients subjected to high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation /ASCT/-single centre experience* The Judith and George Goldman Symposium on Innovative Research in Multiple Myeloma, Amelia Island, FL, January 19-21, **2001**.

**31) Aleksander B. Skotnicki**, Beata Piątkowska-Jakubas, Teresa Wolska-Smoleń, Wojciech Jurczak, Małgorzata Rucińska, Tomasz Sacha, Dorota Hawrylecka, **Artur Jurczyszyn**, M. Jabłoński, F. Lorenz, Zbigniew Walter, Larissa Werda, Dorota Węglarska, Marta Szostek, A. Balana-Nowak, Edyta Zdziłowska, D. Zawirska; *Przeszczepianie autologicznych komórek hemopoetycznych u chorych z proliferacyjnymi hemocytopatiami oraz guzami litymi w materiale Kliniki Hematologii CM UJ w okresie od kwietnia do grudnia 1998 r.* XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Łódź, 24-26 czerwca **1999**.

**32) Teresa Wolska-Smoleń**, Beata Piątkowska-Jakubas, **Artur Jurczyszyn**, Larissa Werda, Dorota Hawrylecka, F. Lorenz, M. Jabłoński, Zbigniew Walter, Aleksander B. Skotnicki. *Wysokodozowana chemioterapia wsparta autologicznym przeszczepieniem komórek hemopoetycznych w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytowym - obserwacje własne* XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Łódź, 24-26 czerwca **1999**.

**33) Aleksander B. Skotnicki**, Beata Piątkowska-Jakubas, Wojciech Jurczak, Teresa Wolska-Smoleń, M. Jabłoński, F. Lorenz, Zbigniew Walter, Dorota Węglarska, A. Balana-Nowak, Edyta Zdziłowska, Marta Szostek, tł. Jacek Musiał, **Artur Jurczyszyn**, Larissa Werda;

*Autologous transplants in heamatological malignancies and solid tumours. (Transplantacje autologiczne w nowotworach hematologicznych i guzach litych).* 25th Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation and 15th Meeting of the Nurses Group, Hamburg, March 21-25, **1999**.

D) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

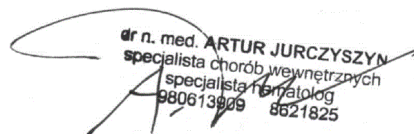
- 1) Prowadzenie zajęć ze studentami Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.
- 2) Prowadzenie zajęć dla Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- 3) Współzałożyciel i prezes działającej od listopada 2008 roku Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka w Krakowie, która jest organizacją pożytku publicznego [www.szpiczak.org](http://www.szpiczak.org)
- 4) Od 2008 roku w ramach działalności Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka przy Katedrze Hematologii UJ CM regularne spotkania naukowe z różnymi specjalistami.
- 5) W latach 2012 - 2015 organizacja międzynarodowych konferencji pt. "Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych" (do chwili obecnej odbyły się cztery edycje)
- 6) Wykłady i prelekcje dla pacjentów w ramach współpracy z Polskim Stowarzyszeniem Pomocy Chorym na Szpiczaka w Olsztynie
- 7) Główny badacz w pięciu wieloośrodkowych próbach klinicznych, mających na celu poprawę wyników leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.
- 8) Pomysłodawca „Centrum Leczenia Szpiczaka” – miejsca gdzie pacjent może otrzymać kompleksową i interdyscyplinarną pomoc lekarską oraz psychologiczną; zaangażowany w optymalizację leczenia chorych z nowotworami hematologicznymi.

E) Członkostwo w polskich i zagranicznych towarzystwach naukowych

- 1) Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
- 2) Polskie Towarzystwo Lekarskie
- 3) Towarzystwo Internistów Polskich
- 4) Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (European Hematology Association)
- 5) International Myeloma Society

F) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

- 1) w 1995 - Universite de Bordeaux II, Francja (kierownik prof. Cardinaud)
- 2) w 1998 - Hammersmith Hospital, Imperial College School of Medical, Londyn  
(kierownik: prof. J. Goldman) & Department of Medical Oncology, St. Bartholomew's Hospital, Londyn (kierownik: prof. AZS Rohatiner)
- 3) w 2012 - Hackensack University Medical Center, New York  
(kierownik: prof. David Vesole)
- 4) w 2014 - Dana Farber Cancer Institute, Boston (kierownik: prof. Steven P. Treon)

  
dr n. med. ARTUR JURCZYSZYN  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista hematolog  
980613909 8621825

29/12/2015