

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Daniel Gackowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

- I. 28 maja 1999 roku - tytuł magistra analityki medycznej z wynikiem bardzo dobrym z wyróżnieniem, Akademia Medyczna w Bydgoszczy, Wydział Farmaceutyczny, kierunek analityka medyczna,
- II. 10 września 2003 roku - stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Akademia Medyczna w Bydgoszczy, Wydział Lekarski; tytuł rozprawy doktorskiej: „Analiza witamin antyoksydacyjnych oraz 8-oksyguaniny i 8-oksy-2'-deoksygwanozyny u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”; promotor: prof. dr hab. Ryszard Oliński, recenzenci: prof. dr hab. Józef Kędziora, prof. dr hab. Krzysztof Szyfter.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- I. sierpień 1998 - wrzesień 1999: Akademia Medyczna w Bydgoszczy, Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej - technik,
- II. od 16 października 2003: Akademia Medyczna w Bydgoszczy/Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej - adiunkt.

4. Wskazanie osiągnięcia o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy:

- I. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena statusu pro- i antyoksydacyjnego organizmu w fizjologii i patologii człowieka”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem sześciu przedstawionych poniżej publikacji w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR) cytowanych łącznie 128 razy; o sumarycznym współczynniku IF równym 24,144.

	IF	Cyt.
1. Gackowski D , Kowalewski J, Siomek A, Olinski R. Oxidative DNA damage and antioxidant vitamin level: Comparison among lung cancer patients, healthy smokers and nonsmokers. International Journal of Cancer 2005; 114: 153-156.	4.700	30
2. Siomek A, Tujakowski J, Gackowski D , Rozalski R, Foksinski M, Dziaman T, Roszkowski K, Olinski R. Severe oxidatively damaged DNA after cisplatin treatment of cancer patients. International Journal of Cancer 2006; 119: 2228-2230.	4.693	22
3. Siomek A, Gackowski D , Rozalski R, Dziaman T, Szpila A, Guz J, Olinski R. Higher leukocyte 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine and lower plasma ascorbate in aging humans? Antioxidants & Redox Signaling 2007;9: 143-150.	5.484	31
4. Dziaman T, Gackowski D , Rozalski R, Siomek A, Szulczynski J, Zabielski R, Olinski R. Urinary excretion rates of 8-oxoGua and 8-oxodG and antioxidant vitamins level as a measure of oxidative status in healthy, full-term newborns. Free Radical Research 2007; 41: 997-1004.	2.925	10
5. Gackowski D , Rozalski R, Siomek A, Dziaman T, Nicpon K, Klimarczyk M, Araszkiewicz A, Olinski R. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. Journal of the Neurological Sciences 2008; 266: 57-62.	2.359	21
6. Obtulowicz T, Swoboda M, Speina E, Gackowski D , Rozalski R, Siomek A, Janik J, Janowska B, Ciesla JM, Jawien A, Banaszkiwicz Z, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Olinski R, Tudek B. Oxidative stress and 8-oxoguanine repair are enhanced in colon adenoma and carcinoma patients. Mutagenesis 2010; 25: 463-471.	3.983	14
Razem:	24.144	128

Wykaz prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu autorskiego w pkt. 5.I.B

Kopie powyższych prac w załączniku nr 3.

Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim w załączniku nr 4.

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

W żywych komórkach nieustannie dochodzi do uszkodzeń DNA. Znaczna część tych zmian jest generowana przez endogenne czynniki do których należą reaktywne formy tlenu (RFT), takie jak anion nadtlenny ($O_2^{\bullet -}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2) i rodnik hydroksylowy ($^{\bullet}OH$), pochodzące między innymi z fosforylacji oksydacyjnej. Atak wolnych rodników na DNA generuje cały szereg uszkodzeń, w tym zmodyfikowane zasady azotowe. 8-oksyo-7,8-dihydroguanina (8-oksyoGua), i jej odpowiednik w formie deoksynukleozydu - 8-oksyo-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyna (8-oksyoG) to jedne z najczęściej badanych pochodnych. Obecność 8-oksyoGua w DNA, o ile nie zostanie naprawiona przed replikacją, prowadzi do transwersji GC \rightarrow TA. Umiejętność oceny uszkodzeń oksydacyjnych może mieć kluczowe znaczenie dla zrozumienia roli stresu oksydacyjnego w fizjologii i patologii człowieka. Bardzo popularnym podejściem metodycznym jest oznaczanie ilości

8-oksydG w tkankach surogatycznych, np. leukocytach, przyjmując że obserwowane wyniki odzwierciedlają stan całego organizmu. Podstawowy poziom 8-oksyoGua w DNA komórek stanowi dynamiczną równowagę pomiędzy natężeniem procesów oksydacyjnych uszkodzających DNA i szybkością ich naprawy. Uznaje się powszechnie, że produkty naprawy 8-oksyoGua w DNA są wydalane z moczem bez dalszego metabolizmu. Podejściem komplementarnym do oznaczania endogennego poziomu uszkodzeń w DNA jest zatem pomiar wydalania z moczem 8-oksyoGua i 8-oksyoD. Obecność zmodyfikowanego nukleozydu w moczu prawdopodobnie jest efektem naprawy przez wycinanie nukleotydów (NER). Alternatywnie, 8-oxodG w moczu może pochodzić z degradacji komórkowej puli nukleotydów przez MTH1 (Mut T homolog 1). Jednak należy pamiętać, że produkty NER i MTH1 wymagają dalszych, nadal niewyjaśnionych, przemian zanim pojawią się w moczu w postaci wolnych nukleozydów (szersza dyskusja w pracach nr 16, 18, 20 w pkt 5.II.A).

Chociaż procesy naprawcze, których produktem reakcji może być 8-oxodG i 8-oksyoGua, zostały dotychczas opisane, do rozwiązania pozostawał problem możliwości pojawiania się tych pochodnych w moczu w efekcie degradacji i utleniania DNA uwalnianego podczas śmierci komórek. Tak więc aby rozwiązać tę wątpliwość jednym z celów pracy nr #2 była odpowiedź na pytanie czy masowemu obumieraniu i degradacji komórek towarzyszy zwiększone wydalanie z moczem biomarkerów oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Badania przeprowadzono na grupie pacjentów leczonych cis-diaminodichloroplatyną (II), (cisplatyna, *cis*-Pt). Jest to jeden z najbardziej efektywnych środków używanych w leczeniu szerokiego spectrum guzów nowotworowych. W dniach kiedy obserwowana była masowa śmierć komórek, zarówno zdrowych jak i nowotworowych (zwykle 7-14 dni po wlewie), wydalanie 8-oksyoGua a także 8-oksyoD z moczem spadało w stosunku do okresu bezpośrednio po wlewie. Dowodzi to jednoznacznie, że śmierć komórek nie przyczynia się do obecności w moczu 8-oksyoGua i 8-oksyoD u ludzi. Ponadto inne nasze prace w których badaliśmy różne potencjalne źródła tych pochodnych dowiodły, że nie pochodzą one również z pożywienia (szczegóły w pracach nr 22 i 36 w pkt 5.II.A).

Istnieje coraz więcej dowodów sugerujących, że cytotoksyczne działanie cisplatyny jest ściśle związane ze zwiększoną generacją RFT, dlatego kolejnym z celów pracy #2 było zbadanie, czy terapia oparta cis-Pt jest odpowiedzialna za generowanie oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Zaobserwowano wzrost wydalania z moczem markerów stresu oksydacyjnego - 8-oksyoGua i 8-oksyoD u większości chorych na raka w 24h po wlewie leku, najprawdopodobniej w efekcie zwiększonego wytwarzania RFT. Kilka dni po infuzji zaobserwowano znaczny spadek wydalania 8-oksyoG, które nie osiągnęło jednak wartości wyjściowej, co może być odzwierciedleniem wciąż obecnego stresu oksydacyjnego. Dwadzieścia cztery godziny po podaniu leku poziom 8-oksyoD w DNA również znacznie wzrósł, ale tylko u niektórych pacjentów. Obecność tej pochodnej w

komórkowym DNA, może mieć zatem, w niektórych przypadkach, istotne konsekwencje dla podatności na terapię. **Oznaczanie wydalania 8-oksyoGua i 8-oksyoG wraz z oceną ilości tej pochodnej w DNA jest dobrym biomarkerem procesów prooksydacyjnych toczących się na poziomie całego organizmu, a wyrażającego się w uszkodzeniach materiału genetycznego i/lub wolnej puli nukleotydów.**

Wiele badań epidemiologicznych donosi o odwrotnym związku pomiędzy konsumpcją warzyw i owoców oraz występowaniem różnych chorób. Jednym z możliwych mechanizmów tego efektu mogą być działania ochronne składników antyoksydacyjnych diety, które mogą chronić biomolekuły, takie jak lipidy, białka i kwasy nukleinowe przed uszkodzeniem. Zdolność retinoidów, tokoferoli i kwasu askorbinowego czy kwasu moczowego do zmiatania wolnych rodników została szeroko udokumentowana. Nadal nie do końca jest jednak jasne, czy działanie składników bioaktywnych żywności następuje bezpośrednio przez neutralizację szkodliwych czynników czy przez modulację innych mechanizmów komórkowych, takich jak procesy naprawcze.

Ponieważ sama ocena biomarkerów stresu oksydacyjnego nie daje pełnego obrazu równowagi pro- i antyoksydacyjnej organizmu, konieczne było opracowanie metod pozwalających na wiarygodną ocenę potencjału antyoksydacyjnego. Jako związki reprezentatywne wybrane zostały związki o uznanym działaniu przeciwutleniającym, działające w środowisku hydrofilowym (kwas askorbinowy i kwas moczowy) jak i lipidowym (alfa-tokoferol i retinol). Użyteczność tych oznaczeń udowodniona została w szeregu prac, między innymi do identyfikacji stresu oksydacyjnego jako znaczącego czynnika ryzyka w rozwoju miażdżycy i nowotworów czy monitorowania pacjentów suplementowanych witaminami antyoksydacyjnymi (szczegóły w pracach nr 30, 37 i 38 w pkt 5.II.A).

Ocena statusu pro- i antyoksydacyjnego w fizjologicznym rozwoju organizmu człowieka

Wolnorodnikowa teoria starzenia zakłada stochastyczny mechanizm starzenia, zależny od akumulacji uszkodzeń krytycznych składników komórki. Jej założenia nie są jednak sprzeczne z założeniami o genetycznych uwarunkowaniach procesu starzenia, ponieważ zarówno tempo wytwarzania RFT, jak i poziom obrony antyoksydacyjnej są w znacznym stopniu określone przez czynniki genetyczne. Oksydacyjne uszkodzenia DNA są jednym z ważniejszych czynników branych obecnie pod uwagę w wyjaśnieniu fizjologicznych zmian związanych ze starzeniem się i chorobami degeneracyjnymi wieku starczego. Rola stresu oksydacyjnego w procesie starzenia poparta jest wynikami wielu prac na zwierzętach doświadczalnych. Z przyczyn obiektywnych nie wiele było jednak badań przeprowadzonych na ludziach. W badaniach opisanych w pracy **#2** podjęta została

zatem próba oceny całego wyżej opisanego panelu biomarkerów opisujących status pro- i antyoksydacyjny w 255 osobowej grupie zdrowych ludzi w wieku od 5 do 82 lat, w różnych przedziałach wiekowych (wiek dziecięco- młodzieńczy, dojrzały, wiek średni oraz podeszły).

Wyniki omawianej pracy wskazują, że poziom 8-oksydG w DNA komórkowym wykazuje istotną statystycznie korelację z wiekiem człowieka. Najwyższy poziom tej oksydacyjnej pochodnej zaobserwowano w grupie osób w wieku średnim i podeszłym. Wyniki te stanowią silne poparcie teorii stresu oksydacyjnego w procesie starzenia. Obserwowany wyższy poziom 8-oksydG w DNA izolowanym z leukocytów osób w wieku dziecięco-młodzieńczym niż w wieku dojrzałym wskazuje, że tempo generowania oksydacyjnych uszkodzeń może być zależne od tempa metabolizmu, zdecydowanie wyższego u dzieci i młodzieży.

Zasadne wydaje się, więc pytanie, jakie zjawiska są odpowiedzialne za wzrost poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA związanych z wiekiem? Wyniki wielu prac wskazują, że przyczyną może być zależne od wieku obniżenie wydajności mechanizmów naprawy powstałych uszkodzeń. Zawartość 8-oksyoGua w postaci zasady i/lub nukleozydu w moczu może być również wskaźnikiem nasilenia stresu oksydacyjnego i wzrostu uszkodzeń DNA na poziomie całego organizmu. Wyniki prezentowane w pracy #2 dowodzą, że profil zmian oksydacyjnie zmodyfikowanych pochodnych obecnych w moczu jest zgodny ze zmianami 8-oksydG w DNA komórkowym. Zarówno poziomy 8-oksyoGua, jak i 8-oksydG w moczu były najwyższe w grupie osób w wieku podeszłym i osiągają najniższe wartości w grupie wieku dojrzałego. Obserwowany, zależny od wieku, wzrost poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA może być wynikiem zwiększonej podatności starszych komórek na działanie nasilonego stresu oksydacyjnego (np. na skutek osłabionej obrony antyoksydacyjnej). Istotnie, stwierdzono znamienne, ujemną korelację pomiędzy poziomem kwasu askorbinowego a wiekiem badanych osób. Najwyższe stężenie kwasu askorbinowego zaobserwowano w wieku dziecięco - młodzieńczym, zaś najniższe w grupie osób w wieku podeszłym. Stwierdzono ponadto proporcjonalne obniżanie poziomu kwasu askorbinowego w kolejnych grupach wiekowych, od najmłodszych do najstarszych. Zaobserwowano również dodatnie korelacje stężeń kwasu moczowego oraz alfa-tokoferolu wraz z postępującym wiekiem. Sugeruje to swoisty mechanizm kompensacyjny w aspekcie ochrony starszego organizmu w czasie, kiedy pierwsza linia obrony (kwas askorbinowy) staje się coraz mniej wydajna. Nie należy zapominać jednak, że kwas moczowy jest swoistym indykátorem śmierci komórkowej, co mogłoby tłumaczyć zaobserwowany w niniejszej pracy wzrost jego poziomu wraz z wiekiem badanych osób, oraz o roli alfa-tokoferolu w wielu innych procesach niż aktywność antyoksydacyjna.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki stanowią poparcie słuszności teorii stresu oksydacyjnego w procesie starzenia. Wzrost ilości 8-oksydG w komórkowym DNA oraz

zwiększenie wydalania oksydacyjnie zmodyfikowanych pochodnych guaniny w moczu wskazują na nasilenie stresu oksydacyjnego wraz z postępującym wiekiem organizmu. Natomiast nasilony wraz z wiekiem stres oksydacyjny prowadzi do osłabienia mechanizmów obronnych, czego wskaźnikiem jest obniżenie wraz z wiekiem poziomu kwasu askorbinowego oraz retinolu, który jak się wydaje jest potrzebny najbardziej w fazie reprodukcyjnej życia człowieka. Na podstawie przeprowadzonych badań trudno jednak jednoznacznie rozstrzygnąć czy obserwowany wzrost poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA jest przyczyną czy też skutkiem procesu starzenia.

Dla uzyskania pełnej oceny statusu pro- i antyoksydacyjnego organizmu w fizjologii człowieka brakowało wiarygodnych i kompleksowych badań w grupie noworodków. Chociaż przez ostatnie lata przeprowadzono wiele badań na nowo narodzonych ssakach, problem „stresu oksydacyjnego” u noworodków nie został jeszcze w pełni poznany i wyjaśniony. W celu lepszego poznania efektów szoku tlenowego u noworodków, w kolejnych badaniach opisanych w pracy #4 do badań wykorzystany został model matka-noworodek. Do tej pory niewiele było danych literaturowych informujących o tym, jak zmienia się status pro- i antyoksydacyjny noworodków oraz jakie są relacje w tej materii między matkami i ich nowonarodzonymi dziećmi.

Wyniki omawianej pracy wskazują, że w pierwszych minutach po porodzie poziom 8-oksydG w leukocytarnym DNA jest znacznie wyższy u matek w porównaniu do noworodków. Może to być efektem zarówno hiperwentylacji, do której dochodzi w organizmie matki w trakcie porodu, jak i stresu psychicznego, który jak udowodniono ma duży wpływ na wzrost oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Uzyskane wyniki sugerują, że matki noworodków wykazują podwyższony poziom 8-oksydG w DNA, w porównaniu do kobiet w podobnym wieku nie będących w ciąży. Na podstawie średnich wartości 8-oksydG w leukocytarnym DNA matek i ich nowonarodzonych dzieci można wnioskować, że w obydwu badanych grupach występuje nasilony stres oksydacyjny.

W pracy #4 porównano również stężenie drobnocząsteczkowych antyoksydantów w osoczu krwi pępowinowej noworodka i krwi obwodowej matki. Okazało się, że stężenia kwasu askorbinowego, kwasu moczowego i alfa-tokoferolu silnie korelują ze stężeniami obserwowanymi u matek. Średnie stężenie witaminy C we krwi noworodków było natomiast około dwa razy wyższe w porównaniu do krwi matczynej, co jest najprawdopodobniej efektem aktywnego transportu tego związku przez łożysko. Podkreśla to istotną rolę kwasu askorbinowego w pierwszoliniowej obronie przeciwko RFT. Witamina C chroni również układ naczyniowy i oddechowy. Wyższe stężenie tego antyoksydantu we krwi noworodka może być także wynikiem adaptacji ewolucyjnej organizmu do życia w środowisku o większym stężeniu tlenu.

Natomiast stężenie alfa-tokoferolu we krwi pępowinowej było znacznie niższe w porównaniu do zawartości w osoczu matczynym. To spostrzeżenie sugeruje, że transport tego

związku przez łożysko jest silnie ograniczony. Analiza korelacji antyoksydantów wykazała dodatnią zależność pomiędzy stężeniami witamin E i C we krwi matki, co również świadczy o „współpracy” tych przeciwutleniaczy w obronie przed stresem oksydacyjnym. **Wyniki te wskazują, że status antyoksydacyjny noworodków w momencie porodu, jest w dużym stopniu uwarunkowane poziomem obrony antyoksydacyjnej matek. Niezwykle istotną rolę w modulowaniu obrony antyoksydacyjnej noworodków ma zatem kondycja, dieta i zdrowie matki.**

Opisanym wyżej zmianom stężeń antyoksydantów we krwi towarzyszą zmiany ilości związków uważanych za markery stresu oksydacyjnego. Najwyższe wartości obu związków w moczu stwierdzono odpowiednio w dniu 4 i 14, następnie stężenia wydalonych 8-oksyoGua i 8-oksyoG spadają do poziomów obserwowanych u osobników dorosłych. **Organizm noworodka doświadcza zatem nasilonego szoku tlenowego wkrótce po porodzie i stan ten trwa przez stosunkowo długi, niemal dwumiesięczny okres.**

Nasze wyniki sugerują także, że niektóre działania, takie jak reoksygenacja czy suplementacja żelazem, mogą prowadzić do zwiększenia szoku tlenowego u noworodków. W tak szybko rozwijających się i metabolizujących organizmach, jakimi są nowonarodzone dzieci, szczególnie łatwo może dojść do rozchwiania homeostazy komórkowej i nasilenia stresu oksydacyjnego.

Ocena statusu pro- i antyoksydacyjnego organizmu człowieka w chorobach związanych z wiekiem.

We wcześniejszych badaniach (opisanych w pracach 26 i 28 w pkt 5.II.A) dowiedliśmy, że oznaczenie poziomu 8-oksyoG w leukocytach w połączeniu z analizą aktywności systemu naprawy 8-oksyoG może być czynnikiem determinującym predyspozycje do rozwoju raka płuca indukowanego dymem tytoniowym. W badaniach będących przedmiotem rozprawy doktorskiej stwierdziłem, że endogenne stężenie witaminy C zarówno u palących chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jak i u zdrowych palaczy były znacząco niższe niż u osób niepalących z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano natomiast różnic w stężeniach witaminy E (alfa-tokoferolu) pomiędzy obiema grupami kontrolnymi przy wyższym stężeniu w grupie pacjentów. Jednym z możliwych wyjaśnień takich obserwacji może być teoria sekwencyjnego „zużywania” czynników o działaniu antyoksydacyjnym. Dane doświadczalne potwierdzają również, że podczas procesów wolnorodnikowego utleniania, znaczące zmniejszenie stężenia witaminy E obserwowano dopiero po zużyciu witaminy C. Jest zatem możliwe, że procesy takie, indukowane dymem tytoniowym, w pierwszym rzędzie prowadzą do zużycia witaminy C, a dopiero nasilenie stresu oksydacyjnego w efekcie rozwoju choroby prowadzi do obniżenia stężenia witaminy E.

Hipoteza ta została zweryfikowana w pracy **#1** dzięki **ocenie stężeń drobnocząsteczkowych antyoksydantów oraz 8-oksydG w leukocytach pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie palili od przynajmniej 5 lat**. Możliwym jest, przynajmniej w części, że za obniżenie poziomu antyoksydantów u chorych może odpowiadać sam proces rozwoju choroby nowotworowej. Potwierdzeniem tej hipotezy może być również obserwowany wyższy poziom 8-oksydG w DNA obu grup chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obiema grupami kontrolnymi. Obszerne dane literaturowe również wskazują na możliwość rozwoju przewlekłego stresu oksydacyjnego w przebiegu różnych chorób nowotworowych (szersza dyskusja w pracy nr 15 w pkt 5.II.A). Zaobserwowana **większa ilość uszkodzeń DNA oraz obniżone stężenie alfa-tokoferolu (np. na skutek genetycznie obniżonej wydajności naprawy DNA i biodostępności tokoferoli) może być również czynnikiem identyfikującym osoby o większej predyspozycji do rozwoju choroby nowotworowej indukowanej dymem tytoniowym**. Witamina E ma bowiem, niezależnie od swoich właściwości antyoksydacyjnych, zdolność do hamowania proliferacji komórek, modulacji funkcji immunologicznych, jak również indukowania apoptozy.

Dla lepszego zrozumienia roli czynników antyoksydacyjnych, tlenowych uszkodzeń DNA i procesów ich naprawy, jak również wyjaśnienia, na którym z etapów nowotworzenia odgrywają one decydującą rolę, podjęta została próba oceny szerokiego wachlarza biomarkerów opisujących stan pro- i antyoksydacyjny organizmu u pacjentów z rakami i polipami jelita grubego oraz w grupie kontrolnej. Rak jelita grubego rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej komórek nabłonkowych jelita, zazwyczaj przez stadium łagodnego polipa gruczolakowatego do postaci raka inwazyjnego. Pacjenci z polipami mogą zatem reprezentować grupę ze zmianami przednowotworowymi, bądź z wczesnymi postaciami nowotworu, co daje unikalną możliwość oceny udziału procesów pro- i antyoksydacyjnych w rozwoju raka jelita grubego u ludzi. Należy jednak zdawać sobie sprawę z ograniczeń tego modelu, gdyż nie u wszystkich pacjentów z polipami rozwija się rak.

Jak opisano w pracy **#6** grupa pacjentów z rakiem jelita grubego charakteryzowała się wyższymi osoczowymi stężeniami kwasu askorbinowego, alfa-tokoferolu oraz kwasu moczowego niż grupa kontrolna. W grupie pacjentów z polipami zarówno stężenia kwasu askorbinowego jak i moczowego były podobne do grupy kontrolnej, natomiast stężenie alfa-tokoferolu i retinolu były niższe niż w grupie kontrolnej i wyższe niż w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego. Niedoborowi drobnocząsteczkowych antyoksydantów zarówno na wczesnych jak i późniejszych etapach rozwoju nowotworu towarzyszyła rosnąca ilość oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Zaobserwowano wyższy poziom 8-oksydG w DNA leukocytów oraz większe wydalanie 8-oksydG z moczem w obu grupach pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej. Wydalanie 8-oksydG z

moczem było wyższe jedynie w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego. Ponadto w leukocytach pacjentów z rakiem jelita grubego stwierdzono wyższą aktywność procesów naprawy 8-oksyoGua niż w leukocytach grupy kontrolnej. Ponieważ 8-oksyoGua w moczu może pochodzić wyłącznie z procesów naprawy DNA przez glikozylazy, natomiast 8-oksyoG może reprezentować uszkodzenia generowane w bardziej podatnej niż dwuniciowy DNA puli wolnych nukleotydów, **oznaczanie nukleozydu może być bardziej czułym wskaźnikiem procesów prooksydacyjnych na poziomie całego organizmu.**

Podsumowując, badania te wykazały, że **stres oksydacyjny i niedobór drobnocząsteczkowych antyoksydantów zmieniają się w sekwencji zdrowy-polip-nowotwór. Może to sugerować, że przewaga procesów pro- nad antyoksydacyjnymi jest ważnym czynnikiem w rozwoju raka jelita grubego. Od wczesnych etapów nowotworzenia indukowane są systemy naprawy 8-oksyoGua mające na celu eliminację tej zasady z DNA, jednak w późniejszych etapach obserwowany wzrost aktywności jest niewystarczający do przeciwdziałania wzrastającej ilości generowanych oksydacyjnych uszkodzeń DNA.**

Duże zużycie tlenu w przeliczeniu na masę mózgu oraz odizolowanie za pomocą bariery fizyczno-biochemicznej czyni ten organ, z jednej strony niezwykle wrażliwym na szkodliwe efekty szoku tlenowego, a z drugiej bardzo ciekawym modelem doświadczalnym do badania statusu pro/antyoksydacyjnego w warunkach *in vivo*. W świetle doniesień literaturowych mówiących o tym, że RFT uwikłane są w neurotoksyczność białek beta-amyloidowych prawdopodobnym jest, że stan szoku tlenowego może być istotnym czynnikiem sprawczym w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych.

Choroba Alzheimerera oraz otępienie naczyniopochodne są najczęstszymi typami otępień związanych z wiekiem i w większości przypadków są poznawane jako oddzielne jednostki chorobowe. Ostatnio pojawia się jednak coraz więcej dowodów na to, że szczególnie u starszych pacjentów, obie te jednostki w znacznym stopniu na siebie zachodzą, współistnieją. Stan taki wyodrębniany jest jako otępienie mieszane (OM). Według doniesień ostatnich lat może to dotyczyć od 25% do 50% pacjentów z chorobą Alzheimerera.

Oznaczanie 8-oksyoGua w płynach zewnątrzkomórkowych jest szczególnie kłopotliwe, a do niedawna nie było wiarygodnej metody do jej analizy. W prezentowanych badaniach rozszerzyliśmy panel analizowanych parametrów o oznaczenia 8-oksyoGua i 8-oksyoG w płynach mózgowo-rdzeniowych. Było to możliwe dzięki zastosowaniu unikalnej metody polegającej na wstępnym oczyszczaniu próbek po zagęszczeniu za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej i analizie zebranych frakcji metodą rozcieńczenia izotopowego z użyciem chromatografii gazowej z detektorem spektrometrii masowej.

W kierowanym przeze mnie projekcie, którego rezultaty opisane zostały w pracy #5, przeanalizowane zostało zatem szerokie spektrum biomarkerów uszkodzeń/naprawy oksydacyjnych DNA (tj. wydalanie 8-oksyGua i 8-oksydG z moczem, stężenia tych pochodnych w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zawartość 8-oksydG w DNA leukocytarnum), jak również status antyoksydacyjny (reprezentowany przez stężenia głównych antyoksydantów drobnocząsteczkowych w osoczu) w grupie pacjentów z otępieniem mieszanym oraz w grupie kontrolnej.

Zaobserwowany podwyższony poziom wydalania biomarkerów oksydacyjnych uszkodzeń DNA w grupie pacjentów z otępieniem mieszanym odpowiada ok. 30% większej ilości uszkodzeń na poziomie całego organizmu. Stężenie kwasu askorbinowego, retinolu i kwasu moczowego było natomiast mniejsze w grupie chorych, przy braku różnic w stężeniu alfa-tokoferolu. Nie jest to odosobniona obserwacja, stwierdzono bowiem, że kwas askorbinowy i alfa-tokoferol zużywane są kolejno w procesie obrony antyoksydacyjnej. Jak już wspomniano wcześniej, w procesach utleniania wolnorodnikowego zmniejszenie stężenia alfa-tokoferolu obserwuje się dopiero po całkowitym zużyciu/znaczącym obniżeniu stężenia kwasu askorbinowego. Sekwencyjne zużywanie drobnocząsteczkowych antyoksydantów stwierdzono również *in vitro* w badaniach z użyciem spektroskopii EPR.

Kwas askorbinowy występuje w mózgu w ok. 10-krotnie wyższym stężeniu niż w osoczu dzięki temu, że jest transportowany przez barierę krew-mózg w formie zredukowanej przez transportery GLUT1 a następnie w formie utlenionej jest magazynowany w mózgu. Jest zatem możliwe, że osoczowe stężenie witaminy C ma przełożenie na jej poziom w mózgu. Ponadto wiadomo, że pełni ona rolę kofaktora beta-hydroksylazy dopaminowej oraz może chronić fosfolipidy błonowe. Wskazuje to na znaczącą rolę kwasu askorbinowego w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego oraz może sugerować znaczenie jego niedoboru w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Zgodnie z powyższymi obserwacjami średnie stężenie 8-oksyGua w płynach mózgowo-rdzeniowych pacjentów z OM było niemal dwukrotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Sugeruje to, że mózg chorych jest znacznie bardziej narażony na oksydacyjne uszkodzenia DNA w porównaniu z resztą ciała. Nie stwierdzono natomiast różnic w stężeniu 8-oksydG w PMR. Wyniki te mogą sugerować obniżoną wydajność procesów naprawy DNA przez wycinanie zasad, w stosunku do naprawy przez wycinanie nukleotydów, i w ten sposób promować rozwój otępienia mieszanego.

Podsumowując, pacjenci z demencją mieszaną doświadczają uogólnionych uszkodzeń DNA/stanu nasilonego szoku tlenowego na poziomie całego organizmu, który wyrażony był

wyższymi ilościami wszystkich biomarkerów oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz obniżeniem statusu antyoksydacyjnego chorych.

Ponieważ dotychczasowe metody leczenia choroby Alzheimera oraz związanego z nią otępienia są mało skuteczne, można postulować działania zmierzające do przywrócenia równowagi między stanem pro- i antyoksydacyjnym jako jedną z potencjalnych strategii zmierzających do zapobiegania/spowolnienia rozwoju otępienia mieszanego.

Wyniki prezentowanych prac wskazują jednoznacznie, że w związku z kryteriami stawianymi potencjalnym biomarkerom, można przyjąć, że tylko kompleksowa ocena opisywanych czynników (markerów oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz stężeń drobnocząsteczkowych antyoksydantów fazy wodnej i lipidowej) pozwala na ocenę i wnioskowanie o statusie pro- i antyoksydacyjnym organizmu człowieka.

5. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki

I. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy

A) Tytuł osiągnięcia naukowego: „Ocena statusu pro- i antyoksydacyjnego organizmu w fizjologii i patologii człowieka”

B) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego¹:

1. Gackowski D, Kowalewski J, Siomek A, Olinski R. Oxidative DNA damage and antioxidant vitamin level: Comparison among lung cancer patients, healthy smokers and nonsmokers. *International Journal of Cancer* 2005; 114: 153-156.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 70%.
2. Siomek A, Tujakowski J, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Dziaman T, Roszkowski K, Olinski R. Severe oxidatively damaged DNA after cisplatin treatment of cancer patients. *International Journal of Cancer* 2006; 119: 2228-2230.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, udziale w koordynacji logistycznej projektu, optymalizacji metody oznaczenia 8-oksydGua i 8-oksydG w moczu, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w

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

DNA, analizie statystycznej i interpretacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 30%.

3. Dziaman T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szulczyński J, Zabielski R, Olinski R. Urinary excretion rates of 8-oxoGua and 8-oxodG and antioxidant vitamins level as a measure of oxidative status in healthy, full-term newborns. *Free Radical Research* 2007; 41: 997-1004.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów w osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej i interpretacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 30%.

4. Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Szpila A, Guz J, Olinski R. Higher leukocyte 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine and lower plasma ascorbate in aging humans? *Antioxidants & Redox Signaling* 2007;9: 143-150.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, udziale w interpretacji i prezentacji wyników w formie rycin, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 30%.

5. Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Dziaman T, Nicpon K, Klimarczyk M, Araszkievicz A, Olinski R. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 266: 57-62.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji merytorycznej finansowej i logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, optymalizacji metody oznaczenia 8-oksyoGua i 8-oksyoG w PMR, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 70%.

6. Obtulowicz T, Swoboda M, Speina E, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Janik J, Janowska B, Ciesla JM, Jawien A, Banaszkievicz Z, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Olinski R, Tudek B. Oxidative stress and 8-oxoguanine repair are enhanced in colon adenoma and carcinoma patients. *Mutagenesis* 2010; 25: 463-471.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksyoG w DNA oraz udziale w dyskusji i interpretacji wyników. Mój udział szacuję na 25%.

II. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt I.) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)²

1. Kotsopoulos J, Sukiennicki G, Muszyńska M, **Gackowski D**, Kąklewski K, Durda K,

² Kopie wszystkich prac w formacie pdf na płycie CD w załączniku 5.

- Jaworska K, Huzarski T, Gronwald J, Byrski T, Ashuryk O, Dębniak T, Tołoczko-Grabarek A, Stawicka M, Godlewski D, Oliński R, Jakubowska A, Narod SA, Lubinski J. Plasma micronutrients, trace elements, and breast cancer in BRCA1 mutation carriers: an exploratory study. *Cancer Causes Control*. 2012; 23: 1065-1074.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu oznaczeń ilościowych retinolu i alfa-tokoferolu w surowicach konsultacji merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń. Mój udział szacuję na 15%.
2. Janik J, Swoboda M, Janowska B, Ciesla JM, Gackowski D, Kowalewski J, Olinski R, Tudek B, Speina E. 8-Oxoguanine incision activity is impaired in lung tissues of NSCLC patients with the polymorphism of OGG1 and XRCC1 genes. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2011; 709-10: 21-31.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań, udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na 20%.
3. ESCULA; Evans MD, Olinski R, Loft S, Cooke MS. Toward consensus in the analysis of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a noninvasive biomarker of oxidative stress. *Faseb Journal* 2010; 24: 1249-1260.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w pracach zespołu ESCULA, wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w moczach techniką LC-MS/MS oraz dyskusji wyników konsultacji manuskryptu. Mój udział szacuję na <5%.
4. Obtulowicz T, Winczura A, Speina E, Swoboda M, Janik J, Janowska B, Ciesla JM, Kowalczyk P, Jawien A, Gackowski D, Banaszkiwicz Z, Krasnodebski I, Chaber A, Olinski R, Nair J, Bartsch H, Douki T, Cadet J, Tudek B. Aberrant repair of etheno-DNA adducts in leukocytes and colon tissue of colon cancer patients. *Free Radical Biology and Medicine* 2010; 49: 1064-1071.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w izolacji leukocytów z krwi obwodowej. Mój udział szacuję na 5%.
5. Siomek A, Brzoska K, Sochanowicz B, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Zarakowska E, Szpila A, Guz J, Bartłomiejczyk T, Kalinowski B, Kruszewski M, Olinski R. Cu,Zn-superoxide dismutase deficiency in mice leads to organ-specific increase in oxidatively damaged DNA and NF-kappa B1 protein activity. *Acta Biochimica Polonica* 2010; 57: 577-583.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA w narządach myszy. Mój udział szacuję na 20%.
6. Szaflarska-Poplawska A, Siomek A, Czerwionka-Szaflarska M, Gackowski D, Rozalski R, Guz J, Szpila A, Zarakowska E, Olinski R. Oxidatively Damaged DNA/Oxidative Stress in Children with Celiac Disease. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010; 19: 1960-1965.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu askorbinowego, kwasu moczowego, retinolu i alfa-tokoferolu w osoczach konsultacji merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń oraz udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na 15%.
7. Cooke MS, Barregard L, Mistry V, Potdar N, Rozalski R, Gackowski D, Siomek A, Foksinski M, Svoboda P, Kasai H, Konje JC, Sallsten G, Evans MD, Olinski R. Interlaboratory comparison of methodologies for the measurement of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine. *Biomarkers* 2009; 14: 103-110.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksyoGua i 8-oksyoG w moczach. Mój udział szacuję na <5%.

8. Dziaman T, Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Wasowicz W, Roszkowski K, Olinski R. Selenium Supplementation Reduced Oxidative DNA Damage in Adnexectomized BRCA1 Mutations Carriers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009; 18: 2923-2928.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu askorbinowego, kwasu moczowego, retinolu i alfa-tokoferolu w osoczach oraz konsultacji statystycznej i merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń. Mój udział szacuję na 15%.

9. Dziaman T, Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Olinski R. Elevated level of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in leukocytes of BRCA1 mutation carriers compared to healthy controls. *International Journal of Cancer* 2009; 125: 2209-2213.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu askorbinowego, kwasu moczowego, retinolu i alfa-tokoferolu w osoczach oraz konsultacji statystycznej i merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń. Mój udział szacuję na 15%

10. Guz J, Foksinski M, Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Szpila A, Olinski R. The relationship between 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2008; 640: 170-173.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań i udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksyoG w DNA. Mój udział szacuję na 15%.

11. Roszkowski K, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Siomek A, Guz J, Szpila A, Foksinski M, Olinski R. Small field radiotherapy of head and neck cancer patients is responsible for oxidatively damaged DNA/oxidative stress on the level of a whole organism. *International Journal of Cancer* 2008; 123: 1964-1967.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w zaplanowaniu badań, udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksyoG w DNA, wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu moczowego w osoczach oraz konsultacji statystycznej i merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń. Mój udział szacuję na 35%.

12. Foksinski M, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Guz J, Szpila A, Dziaman T, Olinski R. Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans. *European Journal of Nutrition* 2007; 46: 174-180.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu askorbinowego, kwasu moczowego, retinolu i alfa-tokoferolu w osoczach, udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksyoG w DNA oraz konsultacji statystycznej i merytorycznej manuskryptu w zakresie ww. oznaczeń. Mój udział szacuję na 35%

13. Kobiela J, Stefaniak T, Krajewski J, Kalinska-Blach B, Zurawa-Janicka D, Lachinski A, Gackowski D, Olinski R, Nowak J, Knap N, Lipinska B, Sledzinski Z, Wozniak M. Dynamics of estrogen-induced oxidative stress. *Acta Biochimica Polonica* 2007; 54: 289-295.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w izolacji DNA i wykonaniu

oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na 10%.

14. Olinski R, Siomek A, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Guz J, Dziaman T, Szpila A, Tudek B. Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochimica Polonica* 2007; 54: 11-26.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA analizie statystycznej i opracowaniu graficznym wyników prezentowanych na ryc. 11. Mój udział szacuję na 15%.
15. Cooke MS, Rozalski R, Dove R, Gackowski D, Siomek A, Evans MD, Olinski R. Evidence for attenuated cellular 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine removal in cancer patients. *Biological Chemistry* 2006; 387: 393-400.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 15%.
16. Olinski R, Rozalski R, Gackowski D, Foksinski M, Siomek A, Cooke MS. Urinary measurement of 8-oxodG, 8-oxoGua, and 5HMUra: A noninvasive assessment of oxidative damage to DNA. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006; 8: 1011-1019.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w przygotowaniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rycin 2-5. Mój udział szacuję na 15%.
17. Siomek A, Rytarowska A, Szaflarska-Poplawska A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T, Czerwionka-Szaflarska M, Olinski R. Helicobacter pylori infection is associated with oxidatively damaged DNA in human leukocytes and decreased level of urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanine. *Carcinogenesis* 2006; 27: 405-408.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 15%.
18. Cooke MS, Evans MD, Dove R, Rozalski R, Gackowski D, Siomek A, Lunec J, Olinski R. DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2005; 574: 58-66.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 5%.
19. Gedik CM, Collins A. Establishing the background level of base oxidation in human lymphocyte DNA: results of an interlaboratory validation study. *FASEB Journal* 2005; 19: 82-84.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w pracach zespołu ESCODD – wykonaniu oznaczeń 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na <5%
20. Rozalski R, Siomek A, Gackowski D, Foksinski M, Gran C, Klungland A, Olinski R. Substantial decrease of urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanine, a product of the base excision repair pathway, in DNA glycosylase defective mice. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37: 1331-1336.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w optymalizacji metody oznaczeń ilościowych 8-oksyGua i 8-oksydG w moczu myszy, analizie statystycznej i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 15%.
21. Speina E, Arczewska KD, Gackowski D, Zielinska M, Siomek A, Kowalewski J, Olinski R, Tudek B, Kusmierk JT. Contribution of hMTH1 to the maintenance of 8-oxoguanine levels in lung DNA of non-small-cell lung cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 384-395.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu,

- udziale w zaplanowaniu badań, udziale w izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na 25%.*
22. Rozalski R, Siomek A, Gackowski D, Foksinski M, Gran C, Klungland A, Olinski R. Diet is not responsible for the presence of several oxidatively damaged DNA lesions in mouse urine. *Free Radical Research* 2004; 38: 1201-1205.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w optymalizacji metody oznaczeń ilościowych 8-oksyoGua i 8-oksyoG w moczu myszy, analizie statystycznej i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 15%.
23. Olinski R, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Bialkowski K. Oxidative DNA damage in cancer patients: a cause or a consequence of the disease development? *Mutat Res.* 2003; 531:177-190.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.
24. Collins A, Gedik C, Vaughan N, Wood S, White A, Dubois J, Rees JF, Loft S, Moller P, Cadet J, Douki T, Ravanat JL, Sauvaigo S, Faure H, Morel I, Morin M, Epe B, Phoa N, Hartwig A, Schwerdtle T, Dolara P, Giovannelli L, Lodovici M, Olinski R, Bialkowski K, Foksinski M, Gackowski D, Durackova Z, Hlincikova L, Korytar P, Sivonova M, Dusinska M, Mislanova C, Vina J, Moller L, Hofer T, Nygren J, Gremaud E, Herbert K, Lunec J, Wild C, Hardie L, Olliver J, Smith E. Measurement of DNA oxidation in human cells by chromatographic and enzymic methods. *Free Radical Biology and Medicine* 2003; 34: 1089-1099.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w pracach zespołu ESCODD – wykonaniu oznaczeń 8-oksyoG w DNA. Mój udział szacuję na <5%
25. Foksinski M, Gackowski D, Rozalski R, Olinski R. Cellular level of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in DNA does not correlate with urinary excretion of the modified base/nucleoside. *Acta Biochimica Polonica* 2003; 50: 549-553.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: izolacji DNA i wykonaniu oznaczeń ilościowych 8-oksyoG w DNA, analizie statystycznej i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 20%.
26. Gackowski D, Speina E, Zielinska M, Kowalewski J, Rozalski R, Siomek A, Paciorek T, Tudek B, Olinski R. Products of oxidative DNA damage and repair as possible biomarkers of susceptibility to lung cancer. *Cancer Research* 2003; 63: 4899-4902.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, udziale w oznaczeniach ilościowych 8-oksyoG w DNA, analizie statystyczne wyników z tab.1, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 40%.
27. Rozalski R, Winkler P, Gackowski D, Paciorek T, Kasprzak H, Olinski R. High concentrations of excised oxidative DNA lesions in human cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1218-1221.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w optymalizacji metody oznaczeń ilościowych 8-oksyoGua i 8-oksyoG w płynie mózgowo-rdzeniowym i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 15%.
28. Speina E, Zielinska M, Barbin A, Gackowski D, Kowalewski J, Graziewicz MA, Siedlecki JA, Olinski R, Tudek B. Decreased repair activities of 1,N⁶-ethenoadenine and 3,N⁴-ethenocytosine in lung adenocarcinoma patients. *Cancer Research* 2003; 63: 4351-4357.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koordynacji logistycznej projektu, udziale w izolacji leukocytów z krwi obwodowej i izolacji DNA z leukocytów guzów i zdrowych fragmentów płuca. Mój udział szacuję na 15%.

29. Collins A, Gedik C, Vaughan N, Wood S, White A, Dubois J, Duez P, Dehon G, Rees JF, Loft S, Moller P, Poulsen H, Riis B, Weimann A, Cadet J, Douki T, Ravanat JL, Sauvaigo S, Faure H, Morel I, Morin B, Epe B, Phoa N, Hartwig A, Pelzer A, Dolara P, Casalini C, Giovannelli L, Lodovici M, Olinski R, Bialkowski K, Foksinski M, Gackowski D, Durackova Z, Hlincikova L, Korytar P, Sivonova M, Dusinska M, Mislanova C, Vina J, Lloret A, Moller L, Hofer T, Nygren J, Gremaud E, Herbert K, Chauhan D, Kelly F, Dunster C, Lunec J, Cooke M, Evans M, Patel P, Podmore I, White A, Wild C, Hardie L, Olliver J, Smith E. Comparative analysis of baseline 8-oxo-7,8-dihydroguanine in mammalian cell DNA, by different methods in different laboratories: an approach to consensus. *Carcinogenesis* 2002; 23: 2129-2133.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w pracach zespołu ESCODD – wykonaniu oznaczeń 8-oksydG w DNA. Mój udział szacuję na <5%

30. Gackowski D, Banaszkiwicz Z, Rozalski R, Jawien A, Olinski R. Persistent oxidative stress in colorectal carcinoma patients. *International Journal of Cancer* 2002; 101: 395-397.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, izolacji leukocytów, oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział szacuję na 70%.

31. Gackowski D, Kruszewski M, Bartłomiejczyk T, Jawien A, Ciecierski M, Olinski R. The level of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine is positively correlated with the size of the labile iron pool in human lymphocytes. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2002; 7: 548-550.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, izolacji leukocytów, oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 50%.

32. Gackowski D, Kruszewski M, Banaszkiwicz Z, Jawien A, Olinski R. Lymphocyte labile iron pool, plasma iron, transferrin saturation and ferritin levels in colon cancer patients. *Acta Biochimica Polonica* 2002; 49: 269-272.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych kwasu askorbinowego w osoczach, izolacji leukocytów, oznaczeniach ilościowych 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 50%.

33. Jaruga P, Jaruga B, Gackowski D, Olczak A, Halota W, Pawlowska M, Olinski R. Supplementation with antioxidant vitamins prevents oxidative modification of DNA in lymphocytes of HIV-infected patients. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 32: 414-420.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów w osoczach i udziale w dyskusji wyników.

Mój udział szacuję na 15%.

34. Olinski R, Gackowski D, Foksinski M, Rozalski R, Roszkowski K, Jaruga P. Oxidative DNA damage: Assessment of the role in carcinogenesis, atherosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 33: 192-200.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w przygotowaniu i dyskusji manuskryptu. Mój udział szacuję na 15%.

35. Rozalski R, Gackowski D, Roszkowski K, Foksinski M, Olinski R. The level of 8-hydroxyguanine, a possible repair product of oxidative DNA damage, is higher in urine of cancer patients than in control subjects. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2002; 11: 1072-1075.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w optymalizacji metody oznaczeń ilościowych 8-oksyGua i 8-oksydG w moczu, udziale w opracowaniu statystycznym i graficznym oraz w dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 20%.

36. Gackowski D, Rozalski R, Roszkowski K, Jawien A, Foksinski M, Olinski R. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine levels in human urine do not depend on diet. *Free Radical Research* 2001; 35: 825-832.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, opracowaniu metody oznaczeń ilościowych 8-oksyGua i 8-oksydG w moczu, udziale w wykonaniu oznaczeń, opracowaniu statystycznym i graficznym oraz w przygotowaniu manuskryptu i dyskusji wyników. Mój udział szacuję na 40%.

37. Gackowski D, Ciecierski M, Jawien A, Olinski R. Background level of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in lymphocyte DNA does not correlate with the concentration of antioxidant vitamins in blood plasma. *Acta Biochimica Polonica* 2001; 48: 535-539.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 75%.

38. Gackowski D, Kruszewski M, Jawien A, Ciecierski M, Olinski R. Further evidence that oxidative stress may be a risk factor responsible for the development of atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 31: 542-547.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: udziale w zaplanowaniu badań, koordynacji logistycznej projektu, wykonaniu oznaczeń ilościowych drobnocząsteczkowych antyoksydantów osoczach, 8-oksydG w DNA, analizie statystycznej, interpretacji i prezentacji wyników, udziale w dyskusji i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział szacuję na 60%.

39. Jaruga P, Speina E, Gackowski D, Tudek B, Olinski R. Endogenous oxidative DNA base modifications analysed with repair enzymes and GC/MS technique. *Nucleic acids research* 2000; 28: E16.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w oznaczeniach technika GC/MS z wykorzystaniem enzymów naprawy DNA. Mój udział szacuję na 15%.

B) Udzielone patenty międzynarodowe i krajowe

BRAK

C) Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach

BRAK

D) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt II A:

1. Monografia pod red. Baer-Dubowska W., Bartoszek A., Malejka-Giganti "Carcinogenic and Anticarcinogenic Food Components" D., Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2006. DOI:10.1201/9781420039269.ch7.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współautorstwie tekstu i rycin rozdziału 7, str 137-156, Oliński R., Gackowski D., Cooke M.S., and Lunec J., "Dietary Anti- and Prooxidants: Their Impact on Oxidative DNA Damage and Cancer Risk."

Mój udział w autorstwie tego rozdziału szacuję na 20%.

2. Monografia pod red. prof. W. Grajka pt. „Przeciwutleniacze w żywności. Aspekty zdrowotne technologiczne molekularne i analityczne” Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 2007.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współautorstwie tekstu i rycin rozdziałów: "2.1 Wpływ wolnych rodników na inicjację i rozwój nowotworów", "4.3 Wpływ suplementacji witaminami przeciwutleniającymi" i "6.4 Wchłanianie i transport witamin antyoksydacyjnych"

Mój udział w autorstwie tych rozdziałów szacuję na 80%.

E) Opracowania zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych

BRAK

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

1. całkowity IF czasopism których opublikowano prace: **191,692**
2. IF czasopism których opublikowano prace po doktoracie(od 2004 r.): **115,508**

G) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS), bez autocytowań:

1. wszystkie publikacje **1334**
2. publikacje po doktoracie (od 2004 r.) **588**

H) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): **22**

I) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Kierowanie 3 projektami badawczymi:

1. MNiSW: N N301 520438 – Opracowanie i walidacja metody szybkiego ilościowego oznaczania w DNA zmodyfikowanych deoksynukleozydów uczestniczących w procesie karcynogenezy (2'-deoksyurydyny, 8-oksy-2'-deoksyguanozyny, 2'-deoksyoksanozyny i 5-metylo-2'-deoksytydyny). Okres realizacji: luty 2010 – sierpień 2011r. Kierownik i wykonawca projektu
2. MNiI: 2 P05D 062 27, „Znaczenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA w rozwoju choroby Alzheimer’a”, okres realizacji: sierpień 2004- luty 2006r, Kierownik i wykonawca projektu
3. Projekt w ramach badań własnych Akademii Medycznej w Bydgoszczy: „Opracowanie metody ilościowego oznaczania zawartości białka hOgg1 w komórkach jądrzastych krwi obwodowej z wykorzystaniem cytometrii

przełykowej”, 2005 Kierownik i wykonawca projektu

Udział w 5 projektach badawczych międzynarodowych:

4. Grant Polsko-Amerykański II Funduszu im. M. Skłodowskiej-Curie, Nr MZ/NIST-97-298 „Znaczenie wolnorodnikowych uszkodzeń zasad azotowych w DNA w procesach fizjologicznych i patologii komórki.” Okres realizacji: 1997 –2001. Wykonawca
5. 5.PR UE „European research on functional effects of dietary antioxidants (EUROFEDA) –No QLK1-1999-00179. „Badanie wpływu różnych sposobów żywienia na poziom oksydacyjnych uszkodzeń biomolekuł (tłuszcze, białka i kwasy nukleinowe).” Okres realizacji: 2000-2003. Wykonawca
6. 5.PR UE „European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCDD) – No QLK1-CT-1999-00568. „Badania dotyczące analizy oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Próba standaryzacji różnych metod.” Okres realizacji: 2000-2003. Wykonawca
7. 6.PR UE “Enviromental cancer risk, nutrition and individual susceptibility (ECNIS)” –FOOD-CT-2005-513943.” Ryzyko zapadalności na choroby nowotworowe: wpływ środowiska, diety i indywidualnej podatności”. Okres realizacji: 2005–2010. Wykonawca
8. 7.PR UE Towards ECNIS Centre for Research and Education on Cancer, Environment and Food (ECNIS2), FP7-KBBE-2010-4 nr 266198. Okres realizacji 2011-2013r. Wykonawca

Udział w 15 projektach badawczych krajowych:

9. KBN: 4P0D03017, „Toksyjne działanie reaktywnych form tlenu i jonów żelaza na materiał genetyczny komórki – udział w patogenezie miażdżycy i raka jelita grubego”. Okres realizacji: 01.07.1999 – 30.06.2001. Wykonawca
10. KBN: 4P05A09014, „Znaczenie szoku tlenowego dla ukształtowania historii naturalnej AIDS – próba jej farmakologicznej modyfikacji”. Okres realizacji: 02.01.1998-31.12.2000. Wykonawca
11. KBN: P05A05816, „Struktura, enzymy wskaźnikowe i potencjał biotransformacyjny wątroby w warunkach jej pełnego niedotlenienia, reperacji oraz zatrucia chlorofenvifosem”. Okres realizacji: 02.01.1998 – 31.12.1999. Wykonawca
12. KBN: 6 P05D 060 20, „Analiza genotoksycznych produktów reperacji DNA: 8-oksyguaniny i 8-oksy-2'-deoksyguanozyny w moczu człowieka. Okres realizacji: 15.02.2000-31.12.2002. Wykonawca.
13. KBN: 6 P05D 076 21, „Czy endogenne poziomy 8-oksyguaniny (genotoksycznego produktu ataku wolnych rodników tlenowych na DNA) zależy od aktywności enzymów naprawiających uszkodzenia DNA? Rola 8-oksyG w patogenezie raka płuc”. Okres realizacji: 01.07.2001-30.06.2003. Wykonawca
14. KBN: PBZ-KBN-091/P05/2003/55, pakiet: „Badania nad molekularną patogenezą nowotworów oraz wykorzystanie metod biologii molekularnej, genomiki i proteomiki dla wczesnego wykrywania, optymalizacji leczenia i rozwoju nowych metod terapii nowotworów złośliwych”. Zadanie: „Zdolność reperacji oksydacyjnych uszkodzeń DNA jako czynnik predysponujący do nowotworów płuc oraz jelita grubego i odbyticy”. Okres realizacji 01.11.2003–31.10.2006 - Wykonawca
15. KBN: PBZ-KBN-094/P06/2003 „Weryfikacja zasad technologii wytwarzania i wykorzystania żywności bogatej w naturalne antyoksydanty pod względem jej działania prozdrowotnego”. Zadanie: „Badania kliniczne na ludziach mające na celu powiązanie spożycia antyoksydantów przez osoby zagrożone chorobami

- nowotworowymi i chorobami układu krążenia z poziomem biomarkerów i rozwojem tych chorób”. Okres realizacji 01.12.2003–31.11.2006 -Wykonawca
16. KBN: Grant PBZ KBN-093/P06/2003 „Sterowanie rozwojem przewodu pokarmowego u noworodków zwierząt w celu zwiększenia ich przeżywalności i poprawy stanu zdrowotnego”. Zadanie: „Wpływ bioaktywnych składników diety na proliferację i apoptozę w procesie dojrzewania nabłonka jelitowego oraz zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki u nowo narodzonych prosiąt”. Okres realizacji 01.12.2003–31.11.2006 -Wykonawca
 17. MNiI: 2 P05D 082 26, “Analiza oksydacyjnych uszkodzeń DNA u pacjentów chorych na nowotwory poddanych chemioterapii; czy oksydacyjne uszkodzenia DNA mogą być biomarkerami oceniającymi skuteczność terapii?” Okres realizacji: 24.03.2004-23.03 2006. Wykonawca.
 18. MNiI: PBZ-MNiI-2/1/2005 „Badania zaburzeń w szlakach przekazywania informacji komórkowej w patogenezie nowotworów z wykorzystaniem metod genomiki integracyjnej” Zadanie „Badania procesów oksydacyjnych w patogenezie nowotworów z wykorzystaniem metod genomiki integracyjnej” Okres realizacji 21.11.2006- 2.11.2009 - Wykonawca
 19. MNiI: N301 2052 33, Poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz aktywność szlaku sygnalizacji komórkowej NFkB u myszy pozbawionych dysmutazy ponadtlenkowej, heterozygot oraz szczepów „dzikich”. Okres realizacji: 09.10.2007 -09.10.2009. Wykonawca.
 20. MNiI: N401 055 32/1380, – Czy mutacje konstytucyjne genu BRCA1 wpływają na poziom stresu oksydacyjnego/oksydacyjnych uszkodzeń DNA? Okres realizacji: 18.05.2007 – 17.11.2009. Wykonawca.
 21. MNiI: 0081/B/P01/2008/35 – Znaczenie stresu oksydacyjnego w rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych. Okres realizacji 19.09.2008. – 18.09.2010. Wykonawca.
 22. MNiSW: N N401 280039 – Badanie związku pomiędzy aktywnością oraz ekspresją polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 (PARP-1) a poziomem stresu oksydacyjnego/oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz stopniem zaawansowania oraz progresją nowotworu u pacjentów z rakiem jelita grubego. Okres realizacji: od listopada 2010 – 30 m-cy. Wykonawca.
 23. MNiSW: N N407 171439 – Ocena wpływu stresu oksydacyjnego/modyfikacji DNA na płodność mężczyzn. Okres realizacji: od listopada 2010 – 30 m-cy. Wykonawca

J) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Stypendium naukowe prezydenta Miasta Bydgoszczy , Bydgoszcz 2003r.
2. Stypendium Tygodnika Polityka „Zostańcie z nami”, Warszawa 2003r, stypendium specjalne ufundowane przez firmę Novartis
3. Zespołowa Nagroda Naukowa Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk za cykl prac pt. ” Rola reaktywnych form tlenu w patogenezie niektórych chorób człowieka”, Warszawa 09.12.2004r.
4. Indywidualna Nagroda Illo JM Rektora Akademii Medycznej w Bydgoszczy za działalność naukową w 2004 roku. Bydgoszcz, 27 września 2004r.
5. Stypendium Tygodnika Polityka „Zostańcie z nami”, Warszawa 2005r.
6. Stypendium Fundacji Na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych pracowników dwukrotnie, w latach 2003 i 2004r.
7. Zespołowa Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za współautorstwo cyklu prac pt. „Znaczenie uszkodzeń DNA indukowanych reaktywnymi formami tlenu w patogenezie raka płuc” Warszawa 02.10.2006r.

8. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2007 roku. Toruń 11.01.2008r.
9. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia za cykl sześciu publikacji z zakresu biochemii kwasów nukleinowych p.t. "Kliniczne znaczenie oksydacyjnych uszkodzeń DNA"-16.07.2008r.
10. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2008 roku. Toruń, 17 listopada 2009r.
11. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej w 2009 roku. Toruń, 9 listopada 2010r.
12. Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowo-badawczej 2010 roku, Toruń, 14 listopada 2011r.

K) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

1. „Udział stresu oksydacyjnego w rozwoju miażdżycy” XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Toruń, 10-14 września 2001.
2. „Niedrobnokomórkowy rak płuca związany jest ze stanem szoku tlenowego” “Severe oxidative stress is associated with non-small cell lung cancer development” Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Gdańsk 2003
3. "Oxidative DNA damage; assessment and meaning in some human pathologies" XLII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Szczecin 18-21 września 2007.
4. „Czy istnieje powiązanie między obecnością żelaza w organizmie i oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA? Is there any association between body iron stores and level of oxidative damage to DNA? Spotkanie założycielskie Polski Klub Biologii Żelaza, Polish Iron Club, Jastrzębiec, 17-18 czerwca 2010.

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

A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych

1. Grant Polsko-Amerykański II Funduszu im. M. Skłodowskiej-Curie, Nr MZ/NIST-97-298 „Znaczenie wolnorodnikowych uszkodzeń zasad azotowych w DNA w procesach fizjologicznych i patologii komórki.” Okres realizacji: 1997 –2001. Wykonawca
2. 5.PR UE „European research on functional effects of dietary antioxidants (EUROFEDA) –No QLK1-1999-00179. „Badanie wpływu różnych sposobów żywienia na poziom oksydacyjnych uszkodzeń biomolekuł (tłuszcze, białka i kwasy nukleinowe).” Okres realizacji: 2000-2003. Wykonawca
3. 5.PR UE „European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCODD) – No QLK1-CT-1999-00568. „Badania dotyczące analizy oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Próba standaryzacji różnych metod.” Okres realizacji: 2000-2003. Wykonawca
4. 6.PR UE “Enviromental cancer risk, nutrition and individual susceptibility (ECNIS)” –FOOD-CT-2005-513943.” Ryzyko zapadalności na choroby

nowotworowe: wpływ środowiska, diety i indywidualnej podatności”. Okres realizacji: 2005–2010. Wykonawca

5. 7.PR UE Towards ECNIS Centre for Research and Education on Cancer, Environment and Food (ECNIS2), FP7-KBBE-2010-4 nr 266198. Okres realizacji 2011-2013r. Wykonawca

B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. Gackowski D., Kruszewski M., Banaszkiwicz Z., Jawień A., Oliński R., DNA damage, antioxidant vitamins concentration and iron metabolism in colon cancer patients, 5th Symposium Free Radicals in Biology and Medicine, Abstracts p.121, 7-10. June 2000, Łódź.
2. Oliński R., Gackowski D., Różalski R., Roszkowski K., Measurement of oxidative DNA damage in cancer patients undergoing radiotherapy: estimation of urinary excretion of 8-oxodeoxyguanosine (8-oxodG) and 8-oxoguanine (8-oxoG), 30th Annual Meeting of European Environmental Mutagen Society, Abstracts: p.37, p. 135. August 22-26, 2000, Budapest, Hungary.
3. Gackowski D., Kruszewski M., Banaszkiwicz Z., Jawień A., Oliński R., DNA damage, antioxidant vitamins concentration and iron metabolism in colon cancer patients. Gliwickie Spotkania Naukowe 2000, 24-25 listopada 2000, Gliwice.
4. Oliński R., Jaruga P., Speina E., Tudek B., Gackowski D., Różalski R., Roszkowski K., , New approach to the assessment of oxidative DNA damage by means of GC/MS-osotope dilution technique. 5th CERLIB Winter Research Conferences (Val Cenis) 18-19 march 2001, Francja.
5. Gackowski D., Kruszewski M., Jawień A., Ciecierski M, Oliński R., Udział stresu oksydacyjnego w rozwoju miażdżycy, Streszczenia str 61, XXXVII Zjazd PTBioch. 10-14.09.2001, Toruń.
6. Różalski R., Gackowski D., Roszkowski K., Jawień A., Foksiński M. i Oliński R. „Wydalenie 8-oksoguaniny i 8-okso-2’deoksyguanozyny moczu człowieka nie jest zależne od diety”. Streszczenia str 62, XXXVII Zjazd PTBioch. 10-14.09.2001, Toruń.
7. Gackowski D., Kruszewski M., Jawień A., Ciecierski M., Oliński R., Further evidence that oxidative stress may be a risk factor responsible for the development of atherosclerosis and colon cancer. EUROFEDA – Plenary Meeting, University of Salamanca, Spain, September 2001.
8. Oliński R., Gackowski D., Różalski R., Kowalewski J., Speina E., Zielińska M., Tudek B., Oxidative DNA damage and repair in non small cell lung cancer (NSCL) patients. 32nd Annual Meeting of EUROPEAN ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY, 03.-07.09.2002, Warszawa.
9. Speina E., Zielińska M., Gackowski D., Kowalewski J., Oliński R., Tudek B., DNA adducts and repair capacity in lung cancer. 32nd Annual Meeting of EUROPEAN ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY, 03.-07.09.2002, Warszawa.
10. Oliński R., Różalski R., Gackowski D., Foksiński M., Oxidative DNA damage and repairs; insight from determination of 8-oxoguanine (8-oxo-Gua) and 8-oxo-2’-deoxyguanosine (8-oxodGuo) in extracellular fluids. Gliwice Scientific Meetings 2002, Abstracts p. 18. 22-23.12.2002, Gliwice.
11. Różalski R., Gackowski D., Roszkowski K., Foksiński M., Siomek A., Kowalewski J., Jurgowiak M., Oliński R., The urinary excretion of 8-oxoguanine and 8-oxo-2’-deoxyguanosine in non small cell lung cancer patients. Gliwice Scientific Meetings 2002, Abstracts p. 57. 22-23.12.2002, Gliwice.

12. Speina E., Zielińska M., Barbin A., Gackowski D., Kowalewski J., Oliński R., Tudek B., DNA adducts and repair capacity in lung cancer. Gliwice Scientific Meetings 2002, Abstracts pp. 61. 22-23.12.2002, Gliwice.
13. Oliński R., Różalski R., Gackowski D., Klunglad A. European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCODD), Plenary meeting 12-13.01.2003 . Convito dalla Calza, Firenze, Italy.
14. Oliński R., Gackowski D., Różalski R., Foksiński M., Białkowski K., Oxidative DNA damage in cancer patients; a cause or consequence of the disease development. Abstracts pp.16-17, 39th Meeting of the Polish Biomedical Society, 16-20.09.2003, Gdańsk.
15. Różalski R., Winkler P., Gackowski D., Paciorek T., Kasprzak H., Oliński R., High concentrations of excised oxidative DNA lesions in human cerebrospinal fluid, Abstracts p. 63, 39th Meeting of the Polish Biomedical Society, 16-20.09.2003, Gdańsk.
16. Gackowski D., Kowalewski J., Siomek A., Oliński R., Severe oxidative stress is associated with non-small cell lung cancer development, Abstracts p. 135, 39th Meeting of the Polish Biomedical Society, 16-20.09.2003, Gdańsk.
17. Oliński R., Gackowski D., Różalski R., Speina E., Zielińska M., Arczewska K., Obtulowicz T., Kuśmierk J., and Tudek B., Oxidative DNA as a biomarker of cancer risk In humans. 29th Meeting of the Federation of the European Biochemical Societies, Abstracts p. 4, S1-.1-06, 26.06.-01.07.2004. Warsaw.
18. Speina E., Gackowski D., Zielińska M., Siomek A., Oliński R., Tudek B., Repair of 8-oxoguanine In lung of non-small cell lung cancer patients. 29th Meeting of the Federation of the European Biochemical Societies, Abstracts p. 8, P1.1-10, 26.06.-01.07.2004. Warsaw.
19. Siomek A., Foksiński M., Tujakowski J., Gackowski D., Różalski R., Białkowski K., Dziaman T., Jurgowiak M., Oliński R., The level of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of cancer patients undergoing chemotherapy. Abstracts p.65. Gliwice Scientific Meetings 2004, 19-20.11.2004, Gliwice.
20. Oliński R., Różalski R., Gackowski D., Foksiński M., Guz J., Siomek A., „Urinary excretion of DNA lesions; their principle sources and involvement in aging processes”. Międzynarodowa konferencja organizowana przez Society of Free Radicals Research (Birmingham, Wielka Brytania) – „European meeting of Society of Free Radical Research” w dniach 8-11 lipca 2005.
21. Cooke M.S., Dove R., Różalski R., Gackowski D., Siomek A., Lunec J., Evans D., Oliński R., Diet does not influence urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine or 8-hydroxyguanine in humans. Międzynarodowa konferencja organizowana przez Society of Free Radicals Research (Birmingham, Wielka Brytania) – „European meeting of Society of Free Radical Research” w dniach 8-11 lipca 2005
22. Dziaman T., Foksiński M., Gackowski D., Guz J., Różalski R., Siomek A., Szpila A., Zabielski R. and Oliński R., Severe oxidative stress in newborn piglets, Gliwice Scientific Meetings 2005, Abstracts p36. 18-19.11.2005, Gliwice.
23. Gackowski D., Oliński R., Różalski R., Siomek A., Szpila A., Dziaman T., Guz J., Białkowski K., Foksiński M., Jawien A., Oxidative damage to DNA oxidative stress is involved In Early stages of colon cancer development. Programme and abstracts P-046, pp.164. ECNIS-sponsored - 36th Annual Meeting of the EUROPEAN ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY, 02-06.07.2006, Praga.
24. Oliński R., Różalski R., Gackowski D., Foksiński M., Guz J., Siomek A., Does oxidative damage to DNA and antioxidant status have clinical significance? The

- Fifth Multidisciplinary Conference on Drug Research, Book of Abstracts p.13, Darłówko Wschodnie 15-17.05.2006.
25. Ryszard Oliński, Rafał Rozalski, Daniel Gackowski, Marek Foksinski, Jolanta Guz, Tomasz Dziaman, Anna Szpila, Agnieszka Siomek, Oxidative DNA damage; cause or consequence of cancer? Gliwice Scientific Meetings 2006. Gliwice 17-18 XI 2006, Abstracts
 26. Oliński R., Różalski R., Gackowski D., Foksiński M., Guz J., Dziaman T., Szpila A., Siomek A., Oxidative stress to DNA and Antioxidant status in aging and age-related diseases. Abstracts O10.8, pp. 108-109. 41st Meeting of the Polish Biochemical Society, 12-15.09.2006, Białystok.
 27. Siomek A., Gackowski D., Różalski R., Dziaman T., Szpila A., Guz J., Foksiński M., Jurgowiak M., Oliński R., Oxidative stress and human ageing, Abstracts P10.88, p.139. 41st Meeting of the Polish Biochemical Society, 12-15.09.2006, Białystok.
 28. Dziaman T., Siomek A., Guz J., Gackowski D., Białkowski K., Foksiński M., Lipiński P., Starzyński R.R., Zabielski R., Oliński R., High iron level may be responsible for increase oxidative DNA damage In newborn piglets. Abstracts p.111. COST - meeting in Vienna, Austria, 11-14.2006.
 29. Oliński R., Gackowski D., Różalski R., Siomek A., Foksiński M., Guz J., Dziaman T., Szpila A., Białkowski K., Oksydacyjne uszkodzenia DNA i ryzyko choroby nowotworowej – czy chipsy buraczane wpływają na ilość uszkodzeń DNA u chorych poddanych radioterapii? Konferencja Naukowa „Naturalne przeciwutleniacze: od surowca do organizmu”, Streszczenia str.11. 29-30.01.2007, Poznań.
 30. Foksiński M., Gackowski D., Różalski R., Siomek A., Guz J., Szpila A., Dziaman T., Białkowski K., Oliński R., Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage In humans. Konferencja Naukowa „Naturalne przeciwutleniacze: od surowca do organizmu”, Streszczenia str.139. 29-30.01.2007, Poznań.
 31. Foksiński M., Gackowski D., Rozalski R., Siomek A., Guz J., Szpila A., Dziaman T., Białkowski K., Oliński R., Effects of basal level of antioxidants on oxidative dna damage in humans., Spotkanie robocze w ramach ECNIS25-28.03.2007, Maastricht, Holandia
 32. Siomek A., Gackowski D., Rozalski R., Dziaman T., Guz J., Foksiński M., Białkowski K., Oliński R., Involvement of oxidative DNA damage and antioxidant status in human aging. 2nd Symposium International Nutrition, Oxygen Biology and Medicine, 11-13.04.2007, Paryż, str 90.
 33. Foksiński M., Gackowski D., Różalski R., Guz J., Siomek A., Dziaman T., Jurgowiak M., Oliński R., Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans. Abstracts O13.5, p. 170, 42nd Meeting of the Polish Biochemical Society, 18-21.09.2007, Szczecin.
 34. Gackowski D., Siomek A., Różalski R., Foksiński M., Oliński R., Oxidative DNA damage; assessment and meaning in some human pathologies. Abstracts O9.12, p. 114. 42nd Meeting of the Polish Biochemical Society, 18-21.09.2007, Szczecin.
 35. Guz J., Foksinski M., Siomek A., Gackowski D., Rozalski R., Dziaman T., Szpila A., Oliński R., The relationship between 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. III-ci Doroczny Zjazd ECNIS, 3-5 marca 2008, Barcelona, Hiszpania.
 36. Guz J., Foksinski M., Siomek A., Gackowski D., Rozalski R., Dziaman T., Szpila A., Oliński R., Is oxidative DNA damage involved In cytosine methylation? – It's role

in carcinogenesis. XLIII Zjazd P.T.Bioch., X Konferencja PTBK, Streszczenia str. 240. 07-11.09.2008 Olsztyn.

37. Damiński M., Gackowski D Kołodziejska R, Tabaczyńska Ż, Karczmarska A. The use of combined techniques of chromatography and mass specrometry to 5-isopropyluracil photochemical transmutation analysis, Ist Conference of Polish Mass Spectrometry Society. Puławy, Poland, 16-18 IV 2008. Acta Biochim. Pol. 2008 Vol. 55 suppl. 2 s. 46.
38. Tomasz Dziaman, Marek Foksinski, Jolanta Guz, Daniel Gackowski, Bartłomiej Kalinowski, Rafał Rozalski, Agnieszka Siomek, Anna Szpila, Ewelina Zarakowska, Karol Bialkowski, Tomasz Huzarski, Ryszard Olinski, Jan Lubinski. Carriers of BRCA1 mutations have elevated level of oxidative DNA damage; reversal of this effect in adnexectomised patients due to selenium supplementation. Gliwice Scientific Meetings 2008. 21-22 XI 2008, Gliwice.
39. Siomek A. Brzoska K., Sochanowicz B., Gackowski D., Rozalski R., Foksinski M., Zakarowska E., Szpila A., Guz J., Dziaman T., Kalinowski B., Bartłomiejczyk T., Kruszewski M., Białkowski K., Olinski R., Oxidative stress and the NF-kB pathway activity In superoxide dismutase knock-out mice; preliminary results. 03.-07.10.2009, Yalta, Crimea, Ukraine.
40. Siomek A., Brzoska K., Sochanowicz B., Gackowski D., Rozalski R., Foksinski M., Zarakowska E., Szpila A., Guz J., Dziaman T., Kalinowski B., Bartłomiejczyk T., Kruszewski M., Białkowski K., Olinski R., Oxidatively damaged DNA and activity of the proteins of NF-kB pathway in liver and kidney of superoxide dismutase knock-out mice. Gliwickie Spotkania Naukowe, 20-21.11.2009. Gliwice.
41. Zarakowska E., Gackowski D., Foksinski M., Szpila A., Oliński R. Is 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in DNA an epigenetic factor? Possible clinical implication. Abstracts "Analytical methods in study oxidative damage, antioxidants and drugs" . Białystok, 10-13 November 2011

C) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

Byłem członkiem komitetu organizacyjnego ECNIS WP6 Workshop" A biological meaning of oxidatively damaged DNA" 3-4 czerwca 2009, Bydgoszcz

D) Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt II J

BRAK

E) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

1. European research on functional effects of dietary antioxidants (EUROFEDA) – w ramach V Programu Ramowego Unii Europejskiej. No QLK1-1999-00179. Badanie wpływu różnych sposobów żywienia na poziom oksydacyjnych uszkodzeń biomolekuł (tłuszcze, białka i kwasy nukleinowe). Okres realizacji: 2000-2003
2. European Standards Committee on Oxidative DNA Damage (ESCODD) – w ramach V Programu Ramowego Unii Europejskiej. No QLK1-CT-1999-00568. Badania dotyczące analizy oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Próba standaryzacji różnych metod. Okres realizacji: 2000-2003.
3. Enviromental cancer risk, nutrition and individual susceptibility (ECNIS) –w ramach VI Programu Ramowego UE, (ECNIS), FOOD-CT-2005-513943. Ryzyko zapadalności na choroby nowotworowe: wpływ środowiska, diety i indywidualnej podatności. Okres realizacji: maj 2005r – październik 2010r.

4. Towards ECNIS Centre for Research and Education on Cancer, Environment and Food (ECNIS2), czerwiec 2011r. -maj 2013r. w ramach VII Programu Ramowego UE nr FP7-KBBE-2010-4 no 266198

F) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami, innymi niż wymienione w pkt II – I)

BRAK

G) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

BRAK

H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1. Polskie Towarzystwo Biochemiczne,
2. Science Advisory Board,
3. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych.

I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

1. Wykłady (15 godzin) z biochemii ogólnej i podstaw metabolizmu komórkowego dla studentów biotechnologii (od 2011r.).
2. Ćwiczenia z biochemii ogólnej dla studentów kierunków analityki medycznej i farmacji (ok. 300 godzin rocznie).
3. Ćwiczenia z biochemii ogólnej i podstaw metabolizmu komórkowego dla studentów biotechnologii (ok. 90 godzin rocznie).
4. Udział w Komitecie organizacyjnym Dni Nauki „Medicalia 2006”.

J) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

1. Opieka naukowa i dydaktyczna nad 12 studentami kierunków analityki medycznej, farmacji i biotechnologii, realizującymi prace magisterskie w Katedrze Biochemii Klinicznej CM UMK
2. Opieka naukowa i dydaktyczna nad studentami biotechnologii odbywającymi praktyki wakacyjne w Katedrze biochemii Klinicznej CM UMK

K) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

BRAK

L) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

1. Dania, Instytut Panum w Kopenhadze, staż naukowy, październik 2000
2. Dania, Instytut Panum w Kopenhadze, staż naukowy, październik 2002
3. Dania, Szpital Królewski w Kopenhadze, staż naukowy, listopad 2002

M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie

1. ekspertyza dla Polskiej Fundacji Przedsiębiorczości w zakresie analizy stężeń drobnocząsteczkowych antyoksydantów,
2. ekspertyza dla firmy Polfarma SA w zakresie analizy składu niepożądanego osadu powstającego w trakcie produkcji preparatu farmaceutycznego,
3. ekspertyza dla Maco Productions Polonia w zakresie analizy pochodnych guanozyny w preparacie farmaceutycznym,

4. liczne opracowania redakcyjne dla Current Awareness Bulletin firmy Novartis, Bazylea.

N) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

Byłem uczestnikiem Zespołu Ekspertów Zewnętrznych ds. Analiz Delphi Programami Foresight Polska 2020.

O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

BRAK

P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

1. dwie recenzje dla czasopisma Biochemical Pharmacology
2. jedna recenzja dla czasopisma Journal of Experimental & Clinical Cancer Research
3. jedna recenzja dla czasopisma Archives of Gerontology and Geriatrics

Q) Inne osiągnięcia, nie wymienione w pkt III A – III P

BRAK

