

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO

Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	prof. dr hab. Rafał Czajkowski
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Droga Płciową i Immunodermatologii tel. 52/585 45 68 prof. dr hab. Rafał Czajkowski r.czajkowski@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	• NAUKI FARMACEUTYCZNE • <u>NAUKI MEDYCZNE</u> • NAUKI O ZDROWIU

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
29. 04. 2026
Dział Nauki i Projektów CM

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:

Wpływ glutaminy i argininy na występowanie oraz przebieg powikłań skórnych podczas radioterapii u pacjentów leczonych z powodu nowotworów okolic głowy i szyi.

2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):

Leczenie nowotworów okolic głowy i szyi to terapia łączona: zabiegowa, radioterapia, chemioterapia. Aktualnie we wszystkich protokołach leczenia jest radioterapia, która poza działaniem na komórki nowotworowe, uszkadza okoliczne tkanki zdrowe w tym skórę.

Celem projektu będzie ocena wpływu glutaminy i argininy (stężenie w osoczu) na występowanie powikłań skórnych oraz proces ich leczenia.

Do badania zaplanowane jest włączenie 80-100 pacjentów z nowotworem okolic głowy i szyi, u których w leczeniu zastosowano radioterapię. Ocena zostanie przeprowadzona przed rozpoczęciem radioterapii i pod koniec leczenia. Dotyczyć będzie poziomu glutaminy i argininy, skali NRS, pomiarów antropometrycznych, bioimpedancji, badań biochemicznych, stosowanego leczenia, stosowanej diety, suplementów i inne informacji z historii choroby. Dodatkowo ocenione zostaną zmiany skórne w skali EORTC/TOG, NCI-CTCAE oraz elementy dotyczące zmian skórnych w skali Dische'a. Wyniki zostaną poddane analizie statystyczne.

3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Leczenie nowotworów okolic głowy i szyi to terapia łączona: zabiegowa, radioterapia, chemioterapia. Aktualnie we wszystkich protokołach leczenia jest radioterapia. Jej działanie polega na niszczeniu komórek nowotworowych za pomocą promieniowania jonizującego, które powoduje powstanie wolnych rodników, uszkadza DNA, błony komórkowe i naczynia krwionośne. Poza działaniem na komórki nowotworowe, uszkadzane zostają okoliczne tkanki

zdrowe. Glutamina i arginina – aminokwasy zaangażowane w procesy odpornościowe, odbudowę tkanek i regulację reakcji zapalnych – mogą odgrywać kluczową rolę w częstości występowania i w procesie gojenia powikłań skórnych.

Celem projektu będzie ocena wpływu glutaminy i argininy (stężenie w osoczu) na występowanie powikłań skórnych oraz proces ich leczenia. Dodatkowo wyniki wykażą czy stężenie glutaminy i argininy może stanowić wczesne wskaźniki ryzyka cięższych odczynów popromiennych, sprzyjać skutecznej odbudowie tkanek oraz czy wskazana jest suplementacja w tej grupie pacjentów.

Arginina odgrywa rolę w syntezie białek; jest niezbędna do stymulacji podziału komórek, funkcji odpornościowych i uwalniania hormonów. Stymuluje odpowiedź limfocytów T, pomagając zapobiegać infekcjom i przyspieszając gojenie się ran. Zmniejszenie jej poziomu hamuje aktywność antynowotworową i antyinfekcyjną. Działa to poprzez wpływ na aktywność komórek suspensorowych pochodzenia mieloidalnego (MDSC), które hamują dojrzewanie receptora łańcucha CD3 komórek T. Przy niedoborze argininy komórki T nie są w stanie oddziaływać z antygenami nowotworowymi i drobnoustrojami. Dochodzi również do zmniejszenia tworzenia synaps immunologicznych co prowadzi do supresji i zahamowania proliferacji limfocytów T. Wzrost stężenia L-arg stymuluje aktywność fagocytarną makrofagów, komórek NK. Dodatkowo arginina jest biologicznym prekursorem tlenu azotu, który ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, przeciwbakteryjne i angiogenne ułatwiając gojenie się ran.

Glutamina jest aminokwasem warunkowo niezbędnym. Wykazano dodatnią korelację między stężeniem glutaminy, a ilością limfocytów Th, produkcją cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8). Jest także niezbędnym źródłem energii do produkcji makrofagów, a także pośrednio może wywoływać efekt przeciwzapalny poprzez wpływ na produkcję IL-6 i TNF- α . W czasie stresu metabolicznego komórki silnie zależne od glutaminy wykazują większe tendencje do apoptozy.

Aktualnie prace dotyczące argininy i glutaminy to prace o mechanizmie działania lub ocena efektów suplementacji zwłaszcza w stresie metabolicznym, czy gojeniu się odleżyn. Brak jest natomiast prac oceniających stężenia podanych aminokwasów i ich ewentualny wpływ na proces zapobiegania i gojenia się zmian popromiennych skóry.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Koncepcja badania opiera się na założeniu, że glutamina i arginina, jako aminokwasy kluczowe w procesach immunologicznych, regeneracyjnych i modulacji zapalenia, mogą mieć istotne znaczenie prognostyczne dla regeneracji skóry po napromienianiu. Regularne, powtarzane pomiary umożliwią określenie ich dynamicznych zmian w trakcie radioterapii, a także ocenią, czy poziomy wyjściowe lub zmiany w czasie są związane z przebiegiem gojenia. Uzyskane wyniki pozwolą zbudować podstawowy model biologiczny opisujący rolę tych aminokwasów w odpowiedzi skóry na promieniowanie, co może przyczynić się do rozwoju przyszłych strategii terapeutycznych.

Badanie prospektywne.

Do badania zaplanowane jest włączenie 80-100 pacjentów (w okresie 36 miesięcy) z nowotworem okolic głowy i szyi, u których w leczeniu zastosowano radioterapię. Dodatkowo zaplanowano grupę kontrolną - 20 zdrowych, prawidłowo odżywionych ochotników.

Pierwsza ocena nastąpi w momencie planowanego leczenia radioterapią (1-3 tygodnie przed pierwszą dawką promieniowania) – **I ocena**

Druga ocena pod koniec leczenia radioterapią, bądź po zakończeniu czyli 6-8 tygodni. Standardowe leczenie radioterapią trwa 7 tygodni – **II ocena**

Dodatkowa u pacjentów u, których wystąpią powikłania, późniejsza ocena procesu gojenia się zmian skórnych – **III/IV ocena**

I ocena: z surowicy krwi zostanie oznaczony poziom glutaminy i argininy. Dodatkowo ocenie

będą podlegały takie czynniki jak: ocena stanu odżywienia za pomocą skali NRS, pomiary antropometryczne, skład ciała metodą impedancji, podstawowe badania biochemiczne oraz stosowane leczenie zarówno dawka, obszar naświetlań jak i leczenie dodatkowe takie jak leczenie zabiegowe czy chemioterapia (retrospektywnie z historii choroby), stosowana dieta, stosowane suplementy, dane środowiskowe i inne.

II ocena: ponownie zostaną oznaczone: poziom glutaminy i argininy, ocena stanu odżywienia za pomocą skali NRS, pomiary antropometryczne, skład ciała metodą impedancji, podstawowe badania biochemiczne oraz stosowane leczenie zarówno dawka, obszar naświetlań jak i leczenie dodatkowe takie jak leczenie zabiegowe czy chemioterapia (retrospektywnie z historii choroby), stosowana dieta, stosowane suplementy, dane środowiskowe i inne. Dodatkowo ocenione zostaną zmiany skórne w skali EORTC/RTOG, skali NCI-CTCAE oraz elementy dotyczące zmian skórnych w skali Dische'a.

W miarę możliwości będzie poszerzenie analizy o dalszą obserwację zmian popromiennych, ich gojenia się (w późniejszym okresie), w tym dokumentację fotograficzną.

Stężenia argininy oraz glutaminy w osoczu krwi żyłnej będą oznaczane z zastosowaniem walidowanej metody chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS).

Ocena zmian popromiennych skóry w skali EORTC/RTOG, skali NCI-CTCAE oraz elementy dotyczące zmian skórnych w skali Dische'a.

Wyniki zostaną poddane analizie statystycznej.

Projekt pozwoli na uzyskanie obiektywnych danych dotyczących potencjalnego wpływu glutaminy i argininy w osoczu na występowanie i proces gojenia zmian popromiennych. Dodatkowo badania mogą od strony klinicznej odpowiedzieć czy suplementacja glutaminy i argininy może ograniczyć powikłania radioterapii, przyspieszyć gojenie się zmian popromiennych oraz poprawiać jakość życia u pacjentów podczas radioterapii

5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Projekt może stanowić podstawę do opracowania nowych wytycznych w zapobieganiu lub leczeniu odczynów popromiennych. Ustalenie wartości stężeń glutaminy i argininy, które zapobiegają powikłaniom skórnym lub sprzyjają lepszemu gojeniu się, mogłoby w przyszłości pomóc w kwalifikowaniu pacjentów do określonych metod wsparcia żywieniowego lub farmakologicznego. Tym samym badanie ma potencjał wpływu na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii oraz jakości życia pacjentów onkologicznych.

Zależności między poziomami tych aminokwasów, a dynamiką regeneracji skóry może dostarczyć nowych narzędzi do przewidywania ryzyka cięższych odczynów popromiennych, a tym samym umożliwić bardziej precyzyjne, spersonalizowane podejście do leczenia onkologicznego.

Wyniki projektu mogą przyczynić się do rozwoju wiedzy w zakresie radiobiologii klinicznej, dermatologii onkologicznej i żywienia medycznego, wskazując na potencjalne znaczenie metabolizmu aminokwasów w procesach naprawy tkanek po ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Mogą także stanowić punkt wyjścia do opracowania nowych strategii wspomagania gojenia – np. poprzez interwencje żywieniowe lub farmakologiczne – oraz do tworzenia modeli predykcyjnych poprawiających bezpieczeństwo i skuteczność radioterapii. Dzięki temu badanie ma szansę realnie wpłynąć na rozwój interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem onkologicznym.

6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- MANUSKRYPT – tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej
- CYKL PUBLIKACJI – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów
- TRYB HYBRYDOWY – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów i nieopublikowanych manuskryptów