

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
II WYDZIAŁ LEKARSKI
Z ODDZIAŁEM NAUCZANIA W JĘZYKU ANGIELSKIM
I ODDZIAŁEM FIZJOTERAPII

AUTOREFERAT

DR N. MED. ANTONI BRUZGIELEWICZ

WARSZAWA, 03.12.2018

I. Imię/Nazwisko: ANTONI BRUZGIELEWICZ

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

LEKARZ MEDYCYNY: Kaunasski Instytut Medyczny (Litwa)
Ukończony 30.06.1988, Numer dyplomu RW169786

OTOLARYNGOLOG: I stopień specjalizacji z otolaryngologii
Warszawa, 16.11.1994, Numer dyplomu 3/197/17/91/94

SPECJALIZTA OTOLARYNGOLOG: II stopień specjalizacji
Warszawa, 17.04.2000, Numer dyplomu 32478/21/1/2000

DOKTOR NAUK MEDYCZNYCH: rozprawa „Problem diagnostyczny i leczniczy w nawracających krwawieniach z nosa” obrona Akademia Medyczna w Warszawie
Warszawa, 21.05.1997, Numer dyplomu 2018/D-2312

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

Od 15.10.1991 do 1999 roku stypendysta Rządu Rzeczypospolitej Polskiej w Katedrze i Klinice Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Od 16.02.2000 do chwili obecnej w Katedrze i Klinice Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

IV. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

„Ocena znaczenia diagnostyczno-prognostycznego miRNA w raku krtani w populacji polskiej”

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

1. Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Majszyk D, Luczaj J, Pawlak-Osińska K, Stodulski D, Pomarańska M, Kaczmarczyk D, Leszczyńska M, Domka W, Miśkiewicz-Orezyk K, Postuła S, Golusiński P, Piotrowicz M, Niemczyk K. Wyniki wielośrodkowych badań dotyczących diagnostyki i leczenia raka krtani w Polsce w latach 2001-2010. Pol Przegląd Otorynol.2016;5(2):1-11.

Mój wkład w powstanie pracy polegał współudziale w przygotowaniu programu, zebraniu danych i stworzenie bazy danych, analizie dokumentacji medycznej, interpretacji wyników, współudział w zebraniu piśmiennictwa i przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

2. Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Niemczyk K, Sieniawska-Buccella O, Nowak A, Walczak A, Majsterek J. Association of Polymorphic Variants of miRNA Processing Genes with Larynx Cancer Risk in a Polish Population. Bio Med Research International.2015;(1):1-17. doi: 10.1155/2015/298378.

Mój wkład w powstanie pracy polegał współudziale w zaplanowaniu badań, zebraniu materiału klinicznego, analizie dokumentacji medycznej, interpretacji wyników, współudział w zebraniu piśmiennictwa i przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

3. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Walczak A, Nowak A, Uczkowski H, Majsterek I. Evaluation of polymorphisms in microRNA biosynthesis genes and risk of laryngeal cancer in the Polish population. Pol J Pathol. 2016;67(3):283-290.

Mój wkład w powstanie pracy polegał współudziale w koncepcji badań, zebraniu materiału klinicznego, analizie dokumentacji medycznej, interpretacji wyników, zebranie piśmiennictwa i przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.

4. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemczyk K, Sieniawska-Buccella O, Siwak M, Walczak A, Nowak A, Majsterek I. Altered

Expression of miRNAs Is Related to Larynx Cancer TNM Stage and Patients' Smoking Status. DNA Cell Biol. 2017;36(7):581-588.

Mój wkład w powstanie pracy polegał współudziale w koncepcji badań, zebraniu materiału klinicznego, analizie dokumentacji medycznej, interpretacji wyników, zebranie piśmiennictwa i przygotowanie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.

Punktacja prac z cyklu naukowego wynosi : IF-5,758, MN i SW-62

Sumaryczna punktacja: IF-17,552, MN i SW- 654,5

Rak krtani jest najczęstszym nowotworem złośliwym regionu głowy i szyi. W Polsce u mężczyzn rak krtani co do częstości występowania znajduje się na 7 (2,7%) miejscu ze wszystkich nowotworów złośliwych. Najwyższy odsetek zapadalności notuje się w województwie łódzkim (3,9 %) i podlaskim (3,4%), a najniższy w województwie podkarpackim (> 1,1%) i wielkopolskim i lubuskim (2,2%). Ogólna liczba nowo rozpoznanych przypadków raka krtani w 2015 roku wynosiła 2526 (mężczyzn 2171 i kobiet 355 u kobiet). U obu płci zapadalność notowano najczęściej w grupach wiekowych 55-69 lat [1]. W Europie najwyższy współczynnik zachorowalności na raka krtani notuje się na Węgrzech 11,1/100 000, na drugim miejscu znajduje się Polska i Rumunia – 8,5/100 000 [2].

W Klinice Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w ciągu 100 lat jej istnienia, diagnostyka i leczenie raka krtani należało zawsze do wiodącej działalności [3,4]. Zwieńczeniem lat badań nad rakiem krtani, było przyznanie Klinice przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju finansowania projektu badawczego „Opracowanie i wdrożenie diagnostyki i leczenia raka krtani w Polsce na podstawie badań wieloośrodkowych 2010-2014.R13 0101 10 , NCBiR”. Projekt był prowadzony przez dr hab. med. Ewę Osuch-Wójcikiewicz, ja natomiast byłem jednym z głównym wykonawców. Dane uzyskane w ramach projektu przedstawiam jako pierwszą pracę z cyklu.

„Wyniki wieloośrodkowych badań dotyczących diagnostyki i leczenia raka krtani w Polsce w latach 2001-2010.”

Głównym celem pracy było przedstawienie ewolucji procesu diagnostycznego i terapeutycznego raka krtani. Analizie retrospektywnej poddano dane dotyczące chorych diagnozowanych i leczonych z powodu raka krtani w latach 2001–2010 w 12 ośrodkach w Polsce. Na platformie bazy Microsoft Access 2003 (SP 2) stworzono program do gromadzenia danych, które następnie poddano analizie statystycznej. Zgromadzono dane dotyczące 4124 chorych, w tym 3682 mężczyzn (89,3%) i 442 kobiet (10,7%). Najliczniejszą grupę stanowili chorzy pomiędzy 50. a 60. rokiem życia – 41,5% oraz między 60. a 70. rokiem życia – 29,6%. Aż 81,3% pacjentów było nałogowymi palaczami papierosów. U 1634 chorych stwierdzono I i II stopień zaawansowania nowotworu, przy czym u 5 chorych był to rak in situ. U 2490 chorych zdiagnozowano III i IV stopień zaawansowania nowotworu. Najczęstszym umiejscowieniem raka były: głośnia, trzy piętra krtani oraz nadgłośnia i głośnia. Największą grupę stanowili pacjenci z rakiem krtani T3 – 1367 (33%). Węzły chłonne (cecha N) obecne były u 1216 chorych (29,5%). Największą grupę stanowiły węzły określane jako N2b i N2c, czyli powyżej 6 cm, oraz mnogie. Zdiagnozowano je u 533 chorych (13%). Węzły te występowały z rakami krtani określanymi jako T3 i T4a, a więc były to nowotwory zaawansowane miejscowo i regionalnie. Rodzaj zastosowanego leczenia bardzo różnił się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Sama chirurgia dotyczyła 73,7% pacjentów z nowotworem w stopniu I lub II, oraz jedynie 28,6% pacjentów z nowotworem w stopniu III lub IV. Chorzy z nowotworami w zaawansowanych stadiach znacznie częściej byli leczeni terapią łączoną: chirurgią i radioterapią. Wyniki leczenia – mierzone przeżyciem całkowitym – wynosiły odpowiednio: w grupie chorych z zaawansowaniem raka w I i II stopniu – 64%, w grupie chorych z zaawansowaniem raka w stopniu III i IV – 61%. Z przeprowadzonej analizy wynika, że skuteczność rozpoznawania raka krtani w Polsce jest duża, jednak skróceniu powinien ulec czas upływający od wystąpienia u pacjenta objawów do uzyskania diagnozy. Natomiast skuteczność leczenia chirurgicznego jest zdecydowanie niezadowolająca. Stworzenie stałej platformy do

prowadzenia (i monitorowania) przebiegu diagnostyki i leczenia raka krtani, pozwoli na zweryfikowanie postępowania i osiągnięcie lepszych wyników.

Mimo iż w ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w leczeniu raka krtani, pięcioletnie przeżycia nadal w Polsce i na świecie nie zmieniają się od kilku dekad, głównie z powodu przerzutów i nawrotów, o czym również świadczą dane z wyżej wymienionej pracy [5,6]. W ostatnich latach duże nadzieje pokładane są w badaniach genetycznych, które mogą zmienić podejście diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z rakiem krtani. To stało się inspiracją do podjęcia badań nad miRNA, których rezultatem są prezentowane kolejne prace. Realizacja tych badań nie byłaby możliwa bez ścisłej współpracy klinicysty z wysokospecjalistycznymi ośrodkami zajmującymi badaniami genetycznymi.

Współczesna onkologia coraz szerzej wykorzystuje badania genetyczne do diagnostyki, projektowania leczenia, prognozowania i monitorowania przebiegu choroby. Odkryty przez zespół Ambros'a w 1993 roku pierwszy mikroRNA (miRNA) był milowym krokiem na drodze poznania molekularnych przemian w organizmach eukariotycznych [7]. miRNA jest krótkim niekodującym RNA, który zbudowany jest z około 17-24 nukleotydów. Jego rola polega na regulacji posttranskrypcyjnej genów, a jego docelowym miejscem działania jest messengerRNA (mRNA), w miejscach 3'UTR i 5'UTR (regiony nieulegające translacji, ang. untranslated region). Połączenie z docelowym mRNA powoduje zahamowanie translacji lub jego degradację [8]. Procesy te mają zasadnicze znaczenie w funkcjonowaniu komórki, a zwłaszcza różnicowaniu [9], proliferacji [10], apoptozie [11], migracji komórek [12], onkogenezie [13] i angiogenezie [14]. Stale uaktualniana baza obejmuje 4076 zidentyfikowanych miRNA, które działają na 23 054 geny, a łączna liczba interakcji szacowana jest na 422 517. Obecnie jest znanych około 500 miRNA u człowieka, uważa się, że ta liczba osiągnie wkrótce 1000. [15,16].

Tworzenie miRNA można podzielić na dwie fazy tj. fazę zachodzącą w jądrze komórkowym i drugi etap zachodzący w cytoplazmie. Tworzenie pri-miRNA (pierwotny transkrypt miRNA, ang. primary miRNA) powstaje przy udziale polimerazy RNA II. pri-miRNA ma długość około 70 nukleotydów i kształt „spinki do włosów”. Kolejny etap jądrowej fazy dojrzewania cząsteczki pri-miRNA zachodzi przy udziale kompleksu Mikroprocesora, w którego skład wchodzi rybonukleaza DROSHA (enzym należący do grupy rybonukleaz III – Rnaz III) oraz białko wiążące podwójną nić RNA – DGCR8 (ang. diGeorge syndrome critical region 8). W wyniku reakcji powstaje pre-miRNA (prekursorowe miRNA, ang. precursor miRNA), który przenoszony jest do cytoplazmy przez białko transportowe eksportyna 5 (XPO5). Proces ten wymaga obecności kofaktora Ran-GTP (białko Ran związane z trifosforanem guanozyny, ang. related nuclear protein Guanosine-5'-triphosphate) [17,18].

Ten etap kończy jądrową fazę dojrzewania pre-miRNA. W cytoplazmie endonukleaza DICER, należąca do rodziny rybonukleaz III, powoduje powstanie podwójnej nici miRNA o długości około 22 nukleotydów, którą następnie rozcina. Tworząc dwie pojedyncze nici. Proces ten zachodzi w obecności innych białek komórkowych: TRBP (białko wiążące dwuniciowe RNA, ang. transactivating response RNA-binding protein) i inne [19]. Jedna z nici jest włączana do kompleksu RISC (kompleks białek i RNA, biorący udział w procesie interferencji RNA, ang. RNA induced silencing complex), który hybryduje z docelowym mRNA, co w efekcie może spowodować zablokowanie translacji lub rozcięcie mRNA [20].

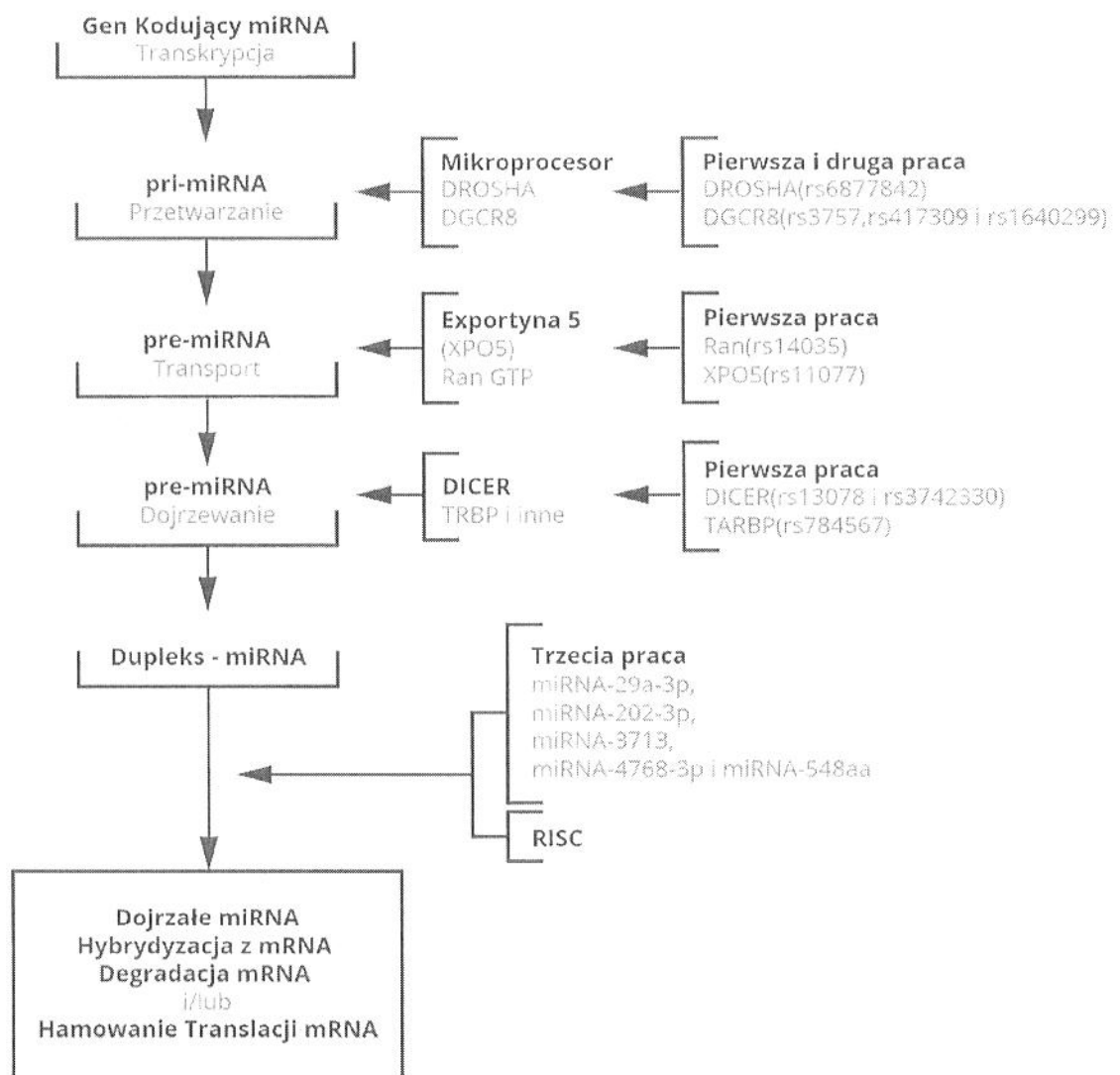
Do niedawna sądzono, że tylko jedna nić miRNA jest aktywna, druga tzw. pasażerska ulega inaktywacji. Ostatnie doniesienia potwierdzają, że również druga z nici może być aktywna [21]. Działanie miRNA nie ogranicza się tylko do komórek w których powstały, ale poprzez zamknięcie w egzosomach oraz połączenia lipidowe mogą mieć komunikację międzykomórkową i oddziaływać na inne komórki. Może to mieć zasadnicze znaczenie w biologii nowotworów, wpływając na migrację, inwazyjność komórek, angiogenezę czy powstanie przerzutów [22]. Jako egzosomy krążące w surowicy krwi, pozostają stabilnymi mikrocząsteczkami, co może uczynić je biomarkerami nowotworowymi.

Calin i wsp., w 2002 roku znaleźli współzależność pomiędzy poziomem ekspresji miRNA a przewlekłą białaczką limfocytową. Był to początek szerokiego rozwoju badań nad znaczeniem miRNA w patogenezie chorób u człowieka, zwłaszcza nowotworów [23]. Poziom ekspresji specyficznego miRNA może być podwyższony lub obniżony, co zależne jest od stadium rozwojowego komórki i wpływa na typ nowotworu oraz stopień jego rozwoju [24]. Zmiany poziomu ekspresji miRNA wykorzystywane są w diagnostyce, monitorowaniu i programowaniu leczenia nie tylko nowotworów, ale także innych chorób, takich jak: infekcje wirusowe (HCV), choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby metaboliczne, neurologiczne i inne [25,26,27]. W 2013 roku po raz pierwszy zastosowano miRNA w terapii zaawansowanego raka wątroby [28]. Otworzyło to nowe perspektywy w onkologii klinicznej. Jak wynika z danych EU Clinical Trials Register obecnie zarejestrowanych jest w Europie 38 badań klinicznych w I i II fazie nad zastosowaniem terapeutycznym miRNA [29].

Pierwsze doniesienie na temat korelacji ekspresji miRNA z nowotworami głowy i szyi ukazało się w 2005 roku [30]. Od tej pory powstało wiele prac analizujących znaczenie miRNA w nowotworach głowy i szyi: ocena poszczególnych miRNA, ich potencjał diagnostyczno-prognostyczny, terapeutyczny, możliwości naprawy DNA oraz związku miRNA z HPV i inne [31-34]. Jako pierwsi badanie miRNA w raku krtani opisali Liu i wsp. w 2009 roku. Badali oni zależność miRNA 21 i regulację cyklu komórkowego [35]. Do 2018 roku powstało wiele prac dotyczących miRNA w raku krtani. W bazie PubMed istnieją 173 prace z tego tematu. Gao i wsp. badali zmianę ekspresji DICER jako czynnik prognostyczny w raku krtani [36]. Badania Luo i wsp. wskazują, że miRNA 139 działając na receptor CXCR4 (C-X-C receptor chemokininów typu 4 ang. C-X-C chemokine receptor type 4) hamuje proliferację i przerzuty w raku krtani [37]. Badania nad miRNA 132 w raku krtani wskazują, że ma on wpływ na wzrost guza i tworzenie przerzutów [38]. Stwierdzono, że miRNA 34a jako promotor hipermetylacji ma znaczący wpływ nie tylko na rozwój raka krtani, ale także przebieg choroby i ogólne przeżycie, zwłaszcza u pacjentów palących tytoń [39,40]. Kolejne badanie potwierdzają, że miRNA 106b ma również wpływ na mechanizmy regulujące w raku krtani [41]. Wang i wsp. zidentyfikowali dwa miRNA 657 i miRNA 1287 z grupy 47, które wykazywały wysoką czułość i specyficzność jako markery do wykrywania wczesnego raka krtani [42]. miRNA 203 oddziałując bezpośrednio na proces apoptozy hamuje proliferację komórek raka krtani, co sugeruje możliwość jego zastosowania terapeutycznego [43]. Dowiedziono także, że miRNA 1 ma hamujący wpływ na migrację i inwazję komórek raka krtani [44]. Janiszewska i wsp. badali znaczenie supresorowe miRNA 1290 w raku krtani, oraz rolę mikroRNA w procesie inaktywacji genu GNG7 w płaskonabłonkowych rakach krtani. [45,46].

Celem prezentowanego cyklu prac było znalezienie odpowiedzi na pytania o związek miRNA z rakiem krtani w populacji polskiej. W pierwszej pracy analizowano korelację

pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka krtani, a polimorfizmami genów, mających wpływ na cykl powstawania miRNA. W drugiej, skupiliśmy się na ocenie znaczenia polimorfizmów składowych części Mikroprocesora (DROSHA i DGCR8). W trzeciej pracy badano związek ekspresji wybranych miRNA z rakiem krtani. W pracach poddano analizie takie czynniki jak: stadium zaawansowania miejscowego choroby, przerzuty do węzłów chłonnych, stadium zaawansowania klinicznego oraz palenie tytoniu. Materiał wykorzystany we wszystkich pracach pochodził od pacjentów leczonych chirurgicznie, u których wykonano częściowe lub całkowite usunięcie krtani. Wszyscy pacjenci byli leczeni w Klinice Otolaryngologii WUM. Wszystkie prace uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej. Schemat pokazuje cykl powstania miRNA oraz punkty badane w poszczególnych pracach.



W pracy „Association of Polymorphic Variants of miRNA Processing Genes with Larynx Cancer Risk in a Polish Population” polegał na znalezieniu korelacji pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka krtani, a polimorfizmem następujących genów, mających wpływ na cykl powstawania miRNA: DROSHA(rs6877842), DGCR8(rs3757,rs417309 i rs1640299), RAN(rs14035), XPO5(rs11077), DICER1(rs13078 i rs3742330) i TARBP2(rs784567).

Badaną grupę stanowiło 135 pacjentów z rozpoznaniem rakiem krtani (118 mężczyzn i 17 kobiet), średnia wieku 62 ± 9 lat i 170 osób grupy wolnych od raka (149 mężczyzn i 21 kobiet), średnia wieku 67 ± 14 lat. DNA zostało pozyskane z blozków parafinowych z materiału wcześniej utrwalonego 10% buforowaną formaliną. DNA było izolowane z użyciem metody BiOstic FFPE Tissue RNA Isolation Kit (MO BIO Laboratories, Carlsbad, CA). Analizę genotypowania przeprowadzono z użyciem TaqMan SNP Genotyping Assay i TaqMan Genotyping Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) wykonywanych na Mx3005P (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem Hardy-Weinberg, z użyciem testu χ^2 . Dodatkowo wykonano test Fisher'a i Bonferroni. Korzystano z programu STATISTICA 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Nasze badania pokazały:

1. Nie znaleziono związku pomiędzy polimorfizmami DROSHA rs6877842 oraz polimorfizmami DGCR8 rs3757 i rs1640299 w raku krtani.
2. Stwierdzono rzadsze występowanie genotypu GG genu DGCR8 rs417309 w raku krtani ($p=0,024484$). Po analizie korelacji Bonferroni zależność ta nie została potwierdzona ($p=0,220$).
3. Genotyp CT genu RAN rs14035 był niższy u pacjentów z rakiem krtani ($p < 0,0001$), co zostało potwierdzone testem Bonferroni ($p=0,001$).
4. Genotypy GT i TT genu XPO5 rs11077 występowały częściej u pacjentów z rakiem krtani ($p < 0,0001$ i $p=0,000183$) co zostało potwierdzone testem Bonferroni ($p=0,001$ i $p=0,002$).
5. Genotyp TT genu DICER1 rs13078 i genotyp AG genu DICER1 rs3742330 związane są z wyższym ryzykiem występowania raka krtani ($p=0,034697$ i $p=0,0004$).
6. Znaleziono silną zależność pomiędzy genotypami AG i GG genu TARBP2 rs784567, a ryzykiem zachorowania na raka krtani ($p=0,008335$ i $p < 0,0001$).
7. Genotypy AG i GG genu DGCR8 rs417309 ($p = 0,0119$ i $p=0,0012$) i GT genu DGCR8 rs1640299 ($p=0,0112$) były rzadziej spotykane u pacjentów z rakiem krtani niż w grupie kontrolnej.

Analizując polimorfizmy w odniesieniu do cechy T stwierdzono:

1. W zaawansowaniu T1 stwierdzono rzadsze występowanie genotypów AG i GG genu DGCR8 rs417309 ($p = 0,011931$ i $p = 0,001265$) oraz genotypu CT genu RAN rs14035 ($p = 0,038382$).

2. W zaawansowaniu T2 występowały częściej genotypy GT genu XPO5 rs11077 ($p = 0,016786$) oraz genotyp GG genu TARBP2 rs784567 ($p = 0,005146$).

3. W zaawansowaniu T3 genotyp CT genu RAN rs14035 wykazywał znaczny spadek u pacjentów ($p < 0,0001$).

6. W zaawansowaniu T3 i T4 częściej stwierdzano : genotypy GT i TT genu XPO5 rs11077 ($p < 0,0001$ i $p = 0,001873$), genotypu AG genu DICER1 rs3742330 ($p = 0,030873$) oraz genotyp GG genu TARBP2 rs7834567 ($p = 0,00027$).

7. W zaawansowaniu T4 rzadziej występował genotyp CT genu RAN rs14035 ($p = 0,011477$), a częściej występowały genotypy AG genu DICER1 rs 3742330 ($p = 0,005805$) oraz AG i GG genu TARBP2 rs 784567 ($p = 0,022201$ i $p < 0,0001$).

Analizując polimorfizmy w odniesieniu do cechy N stwierdzono:

1. W węzłach chłonnych bez przerzutów (N0) częściej stwierdzano genotypy: GT genu XPO5rs11077 ($p < 0,0001$), TT genu DICER1 rs13078 ($p = 0,033112$), AG dla genu DICER1 rs3742330 ($p = 0,001483$), GG genu TARBP2 rs784567 ($p < 0,0001$) oraz GT i TT genu DGCR8 rs1640299 ($p = 0,0016$ i $p < 0,0001$).
2. W węzłach z zmienionych przerzutowo (N+) częściej stwierdzano genotypy: GT genu XPO5 rs11077 i DICER1 rs3742330 ($p = 0,000323$ i $p = 0,009116$).

Analizując polimorfizmy w odniesieniu do stadium zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej stwierdzono:

1. W stadium zaawansowania klinicznego III i IV częściej występowały genotypy: AG genu DICER1rs3742330 ($p = 0,0276$ i $p = 0,0031$), GG tego genu TARBP2 rs784567 ($p = 0,0009$ i $p < 0,0001$) oraz GT i TT genu XPO5 rs 11077, ($p < 0,0001$ i $p = 0,001$, $p = 0,0001$ i $p = 0,0254$).
2. W stadium zaawansowania klinicznego III częściej występował genotyp TT genu DICER1rs3742330 ($p = 0,01450$).
3. W stadium zaawansowania klinicznego IV częściej występował genotyp AG genu TARBP2 rs784567 ($p = 0,0075$).

Nasze badania sugerują , że polimorfizmy genów:

DICER1 rs3742330 i rs13078, TARBP2 rs784567, XPO5 rs11077 mogą być związane z ryzykiem zachorowania na raka krtani w populacji polskiej. Dodatkowo polimorfizmy genów DGCR8 rs417309 , DICER1 rs3742330 i rs13078, TARBP2 rs784567, XPO5 rs11077 związane są z różnym stopniem zaawansowania guza pierwotnego i przerzutów do węzłów chłonnych.

W pracy „**Evaluation of polymorphisms in microRNA biosynthesis genes and risk of laryngeal cancer in the Polish population**” skupiliśmy się na ocenie znaczenia polimorfizmów składowych części Mikroprocesora (DROSHA i DGCR8): genów DROSHA

(rs6877842) i DGCR8 (rs417309, rs1640299) a ryzykiem zachorowania na raka krtani w populacji polskiej.

Badaną grupę stanowiło 100 pacjentów z rozpoznaniem rakiem krtani (87 mężczyzn i 13 kobiet), średnia wieku 61 ± 7 lat i 100 osób wolnych od raka (82 mężczyzn i 18 kobiet), średnia wieku 65 ± 9 lat. DNA zostało pozyskane z bloczków parafinowych z materiału wcześniej utrwalonego 10% buforowaną formaliną. Analizę genotypowania przeprowadzono z użyciem TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem Hardy-Weinberg, z użyciem testu χ^2 . Korzystano z programu STATISTICA 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Badania pokazały:

1. Z obniżonym ryzykiem wystąpienia raka krtani skorelowane były genotypy: GG genu DGCR8 rs 417309 ($p=0,031$), TG genu DGCR8 rs1640299 ($p=0,032$) i CG genu DROSHA rs6877842 ($p=0,042$).
2. Analizując polimorfizmy w odniesieniu do cechy T stwierdzono:
 - a. W zaawansowaniu T1 rzadziej występował genotyp GG genu DGCR8 rs4173 ($p=0,007$).
 - b. W zaawansowaniu T3 i T4 częściej występował genotyp TG genu DGCR8 rs1640299 ($p=0,001$, ($p=0,009$).
 - c. W zaawansowaniu T4 częściej występował genotyp TG genu DROSHA rs6877842 ($p=0,035$).

Z badań wynika, że polimorfizmy genów DGCR8 (rs417309, rs1640299), a także genu DROSHA rs6877842 mogą mieć związek z ryzykiem zachorowania na raka krtani w populacji polskiej.

W pracy „**Altered Expression of miRNAs Is Related to Larynx Cancer TNM Stage and Patients' Smoking Status.**” badano związek ekspresji wybranych miRNA: miRNA-29a-3p, miRNA-202-3p, miRNA-3713, miRNA-4768-3p i miRNA-548aa u pacjentów z rakiem krtani.

Badaną grupę stanowiło 48 pacjentów z rozpoznaniem rakiem krtani (39 mężczyzn, średnia wieku 61 ± 9 lat i 9 kobiet średnia wieku 56 ± 6 lat). RNA zostało pozyskane z bloczków parafinowych z materiału wcześniej utrwalonego 10 % buforowaną formaliną, z użyciem metody BiOstic FFPE Tissue RNA Isolation Kit (MO BIO Laboratories, Carlsbad, CA). RNA było transkrybowano w cDNA z użyciem TaqMan MicroRNA Reserve Transcription Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). Badania były prowadzone metodą RT-qPCR. Ekspresja miRNA normalizowano RNU6B z użyciem metody $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Livak and Schmittgen, 2001). Do testowania normalności danych użyto testu Shapiro-Wilk. Wartość p była oceniania korelacją Benjamini i Hoghberg. Korzystano z programu STATISTICA 12 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Badania wykazały:

Analizując ekspresję miRNA w odniesieniu do cechy T stwierdzono:

1. W zaawansowaniu T1 ekspresja była znacząco niższa: miRNA-29a niż w T2 i T3 ($p=0,037$). Dodatkowo różnicę w poziomie miRNA-29a była statystycznie znamienne pomiędzy grupą T2 a T3 ($p=0,038$), miRNA 202 w porównaniu do grupy T3

($p=0,029$), ale po analizie Benjaminiego i Hoghberganie nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej ($0,087$).

2. W zaawansowaniu T4 wykryto ekspresję miRNA-548. Nie wykryto jej w innych grupach.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian poziomów ekspresji miR-3713 i miR-4768 między badanymi grupami ($p>0,05$).

Analizując ekspresję miRNA w odniesieniu do cech T i N choroby nowotworowej stwierdzono:

1. W zaawansowaniu T2N+ ekspresja była obniżona: miRNA-29a w porównaniu do pacjentów T2N0 ($p=0,034$) i T3N+ ($p=0,044$)
2. W zaawansowaniu T4N+ ekspresja była istotnie statystycznie większa miRNA-548 ($p=0,030$).
3. W zaawansowaniu T4N+ ekspresja miR-4768 wykazywał znamiennej statystycznie różnicę w stosunku do T2N+ ($p=0,018$).

Analizując ekspresję miRNA w stosunku od paleniem tytoniu stwierdzono:

1. U pacjentów palących powyżej 20 lat miRNA-202 był znacznie podwyższony ($p = 0,005$), natomiast poziom miRNA-29a był również podwyższony, ale nieznamiennej statystycznie ($p = 0,096$). W tej samej grupie obniżone i statystycznie znamiennej były ekspresje: miRNA-4768 ($p = 0,036$), miRNA-548 ($p=0,004$).

2. U pacjentów palących poniżej i powyżej 20 lat poziom ekspresji miRNA-3713 był obniżony ($p=0,049$, $p=0,049$).

Badania wykazały rolę niektórych miRNA w progresji raka krtani: ekspresja miRNA-29a, jak również miRNA-548a była dodatnio skorelowana ze stopniem cech T i N, podczas gdy ekspresja miRNA-4768 była silnie związana z występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych. Sugeruje to, że miRNA-29a i miRNA-548 mogą działać jako onkogeny, podczas gdy miRNA-4768 może być supresorem guza w raku krtani. Wykazano także, że jednym z czynników modulujących poziom ekspresji różnych miRNA może być palenie tytoniu.

Podsumowując, wyżej przedstawione badania sugerują, że zaburzenia na każdym poziomie dojrzewania miRNA oraz zmiany ekspresji miRNA mogą mieć wpływ na kancerogenezę, mogą być związane ze stadium rozwoju nowotworu, a także paleniem tytoniu. Daje to nowe możliwości w poszukiwaniu biomarkerów raka krtani co może w przyszłości służyć do diagnozowania i monitorowania, implikować terapię personalizowaną.

Po mimo iż nastąpił znaczący postęp w badaniach nad miRNA w raku krtani i dał dużą nadzieję, nadal ten temat jest otwarty i wymaga wielu badań, zwłaszcza na dużej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017.
2. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Zuberbier D. Wnioski z dotychczasowej obserwacji leczenia nowotworów złośliwych górnego odcinka dróg oddechowych i pokarmowych na podstawie materiału Kliniki Otolaryngologicznej U.W. i Instytutu Radowego w Warszawie. *Pol Przegl Oto-laryng.* 1932; 9 (3-4): 356-358.
4. Lewenfisz H, Zuberbier D. Operacja raka krtani w klinice laryngologicznej Uniwersytetu Warszawskiego. *Warsz Czas Lek.* 1933; 10(42): 892-897.
5. Cosetti M, Yu GP, Schantz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch. Otolaryngol.* 2008;134:370-379.
6. <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
7. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843-54.
8. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011;717(1-2):1-8.
9. Zhou T, Chen S, Mao X. miR-145-5p affects the differentiation of gastric cancer by targeting KLF5 directly. *J Cell Physiol.* 2018;1-11. doi: 10.1002/jcp.27525.
10. Wang M, Jia M, Yuan K. MicroRNA-663b promotes cell proliferation and epithelial mesenchymal transition by directly targeting SMAD7 in nasopharyngeal carcinoma. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3129-3134.
11. Wang Y, Lee CG. MicroRNA and cancer – focus on apoptosis. *J Cell Mol Med* 2009;13: 12-23.
12. Huang S, Li X, Zhu H. MicroRNA-152 Targets Phosphatase and Tensin Homolog to Inhibit Apoptosis and Promote Cell Migration of Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *Med Sci Monit.* 2016;22:4330-4337.
13. Misono S, Seki N, Mizuno K, Yamada Y, Uchida A, Arai T, Kumamoto T, Sanada H, Suetsugu T, Inoue H. Dual strands of the miR-145 duplex (miR-145-5p and miR-145-3p) regulate oncogenes in lung adenocarcinoma pathogenesis. *J Hum Genet.* 2018;63(10):1015-1028.
14. Lu J, Liu QH, Wang F, Tan JJ, Deng YQ, Peng XH, Liu X, Zhang B, Xu X, Li XP. Exosomal miR-9 inhibits angiogenesis by targeting MDK and regulating PDK/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):147.

15. Chih-Hung Chou i wsp. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Research*, 2018; 46:D296-D302. doi: 10.1093/nar/gkx1067
16. <http://www.mirbase.org>.
17. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116: 281-297.
18. Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathway in cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15: 321-333
19. Bai B. i wsp. *BMC Plant Biology* 2017;17:1-16. DOI 10.1186/s12870-017-1095-2.
20. Du T, Zamore PD. microPrimer: the biogenesis and function of microRNA. *Development*. 2005;132(21):4645-4652.
21. Choo KB, Soon YL, Nguyen PN, Hiew MS, Huang CJ. MicroRNA-5p and -3p co-expression and cross-targeting in colon cancer cells. *Biomed Sci*. 2014; 21(1): 95.
22. Wesołowska A, Piwocka K. Egzosomalne mikroRNA jako element komunikacji międzykomórkowej w nowotworach. *Postępy Biochemii*. 2017;63(1):110-118.
23. Calin GA. I wsp. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99: 15524–15529.
24. Mytych J. Niewielkie, a znaczące – rola mikroRNA w powstawaniu, detekcji oraz leczeniu nowotworów na przykładzie nowotworu żołądka. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów* 2012;3:366–3721.
25. Vahidian F, Mohammadi H, Ali-Hasanzadeh M, Derakhshani A, Mostaan M, Hemmatzadeh M, Baradaran B. MicroRNAs and breast cancer stem cells: Potential role in breast cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2018; doi: 10.1002/jcp.27246.
26. Wang XX, Ye FG, Zhang J, Li JJ, Chen QX, Lin PY, Song CG. Serum miR-4530 sensitizes breast cancer to neoadjuvant chemotherapy by suppressing RUNX2. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4393-4400.
27. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:132-143.
28. MiRNA Therapeutics. Press Release: MiRNA Therapeutics is First to Advance MicroRNA into the Clinic for Cancer. Available online: www.mirnarx.com (accessed on 25 August 2014).
29. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=microRNA>.
30. Jiang J, Lee EJ, Gusev Y, Schmittgen TD. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Research* 2005;33:5394–5403.
31. Janiszewska J. i wsp. microRNAs are important players in head and neck carcinoma: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2013;88: 716–728.

32. Nohata N, Hanazawa T, Kinoshita T, Okamoto Y, Seki N. MicroRNAs function as tumor suppressors or oncogenes: aberrant expression of microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(2):143-149.
33. Mitra S, Das S, Das S, Ghosal S, Chakrabarti J. HNOCDDB: a comprehensive database of genes and miRNAs relevant to head and neck and oral cancer. *Oral Oncol*. 2012;48(2):117-119.
34. Sousa LO. I wsp. Lymph node or perineural invasion is associated with low miR-15a, miR-34c and miR-199b levels in head and neck squamous cell carcinoma. *BBA Clinical* 2016;6:159-164.
35. Liu M. i wsp. Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in human laryngeal carcinoma. *Cell Research* 2009;19:828-837.
36. Gao CX. I wsp. Up-regulated expression of Dicer reveals poor prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014;134(9):959-963.
37. Luo, H.N. i wsp. MiR-139 targets CXCR4 and inhibits the proliferation and metastasis of laryngeal squamous carcinoma cells. *Med Oncol*. 2014;31: 789. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0789-z>.
38. Lian R. i wsp. MiR-132 plays an oncogenic role in laryngeal squamous cell carcinoma by targeting FOXO1 and activating the PI3K/AKT pathway. *European Journal of Pharmacology* 2016;792:1-6.
39. Shen Z. i wsp. MicroRNA-34a affects the occurrence of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting the antiapoptotic gene survivin. *Med Oncol*. 2012;29(4):2473-2480.
40. Shen Z. i wsp. Promoter hypermethylation of miR-34a contributes to the risk, progression, metastasis and poor survival of laryngeal squamous cell carcinoma. *Gene*. 2016;593:272-276.
41. Xu Y. i wsp. MicroRNA-106b regulates the tumor suppressor RUNX3 in laryngeal carcinoma cells. *FEBS Lett*. 2013;587(19):3166-3174.
42. Wang Y, Chen M, Tao Z, Hua Q, Chen S, Xiao B. Identification of predictive biomarkers for early diagnosis of larynx carcinoma based on microRNA expression data. *Cancer Genet*. 2013;206(9-10):340-346.
43. Bian K. i wsp. MicroRNA-203 leads to G1 phase cell cycle arrest in laryngeal carcinoma cells by directly targeting survivin. *FEBS Lett*. 2012;586(6):804-809.
44. Wang F, Song G, Liu M, Li X, Tang H. miRNA-1 targets fibronectin1 and suppresses the migration and invasion of the HEP2 laryngeal squamous carcinoma cell line. *FEBS Lett*. 2011;585(20):3263-3269.
45. Janiszewska J. i wsp. Nowe geny supresorowe regulowane przez miR-1290 zaangażowane w patogenezę płaskonabłonkowego raka krtani. XVI Międzynarodowe Sympozjum Onkologia w Otolaryngologii. Poznań, 10-12 września 2015 r. Abstrakt.
46. Janiszewska J. i wsp. Rola mikroRNA w procesie inaktywacji genu GNG7 w płaskonabłonkowych rakach krtani. *Now Audiofonol*. 2018;7(3):180-181.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

Związanych z rakiem krtani

1. Lachowska M, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**. Videolaryngoscopic and videostroboscopic evaluation following laser CO₂ and conventional cordectomy of Tis and T1 glottic carcinoma. Arch Med Sci. 2010;6(4):623-632.
2. Lachowska M, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**. Voice evaluation following endoscopic laser CO₂ cordectomy and conventional cordectomy. Arch Med Sci. 2011;7(1):143-153.
3. Osuch- Wójcikiewicz E, Janczewski G, **Bruzgielewicz A**. Rak krtani i gardła dolnego w ocenie chorego. Otolaryng Pol. 2003;57(3):341-346.
4. Usarek E, Kłoniecki M, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Kukwa W, Kukwa A, Barańczyk-Kuźma A. Ekspresja izoenzymów transferazy glutationowej w raku krtani. Otolaryngol Pol. 2004;58 (5): 895-898.
5. Bień S, Kamiński S, Żyłka S, Mężyk R, Piasta Z, Markowski J, Paluch J, Kordylewska M, Wierzbicka M, Morshed K, Gryczyński M, Murlewska A, Modrzejewski M, Składzień J, Jaworska E, Matyja G, Burduk P, Muller M, Kowalska B, Mikaszewska B, Misiólek M, Namysłowski G, **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Szymański L, Kręcicki T, Karasiewicz P, Mikulewicz W, Pietrysiak A, Jurkiewicz D, Kubik P, Janeczek T. Ewolucja obrazu epidemiologicznego i klinicznego raka krtani i krtaniowej części gardła w Polsce, w latach 1991-2001. Otolaryngol Pol. 2005;59(2):169-181.
6. Domeracka-Kołodziej A, Maniecka-Aleksandrowicz B, Osuch-Wójcikiewicz E, Nyckowska J, **Bruzgielewicz A**, Chęciński P, Jakubowska E. Rehabilitacja głosu u chorych po usunięciu krtani z zastosowaniem protez typu Provox. Otorinolaryngologia. 2006; 5(3):129-134.
7. **Bruzgielewicz A**. Hamera M, Osuch-Wójcikiewicz E. Stan odżywiania chorych z rakiem krtani i gardła dolnego. Otolaryngol Pol. 2009;63(2):141-146.
8. Nyckowska J, Chęciński P, **Bruzgielewicz A**, SzwedowiczP, Osuch-Wójcikiewicz E. Powikłania po wytworzeniu przetok głosowych u chorych po całkowitym usunięciu krtani w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pol Przegląd Otorinol. 2014;3(2):71-74.
9. Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Niemezyk K. Czy badanie ultrasonograficzne może być wykorzystane do oceny miejscowego zaawansowania raka krtani i krtaniowej części gardła w praktyce otolaryngologicznej? Otolaryngol Pol. 2015;69(2):21-26.
10. Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Niemezyk K. Nienabłonkowe nowotwory krtani i krtaniowej części gardła – 12 lat doświadczenia. Otolaryngol Pol.2015;69(5):9-15.

11. **Bruzgielewicz A**, Sielska-Badurek E, Niemezyk K, Osuch-Wójcikiewicz E. Laryngoplastyka iniekcyjna z wykorzystaniem autogenego tłuszczu u pacjentów po chordektomii laserowej-doniesienie wstępne. *Pol Przegląd Otorinolaryngol.* 2015;4(2):34-39.
12. Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**. Powikłania po radioterapii nowotworów głowy i szyi. *Otorinolaryngologia-Przegląd-Kliniczny.* 2010;9(1): 1-6.
13. Arcimowicz P, **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Niemezyk K. Zakażenie wirusem HPV jako czynnik nowotworzenia w rakach głowy i szyi. *Pol Przegląd Otolaryngol.* 2013;2(1):11-14.
14. Kaczmarczyk D, **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E. Histopatologia i zmiany przedrakowe w raku krtani. *Pol Przegląd Otorinolaryngol.* 2014;3(3):132-139.
15. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Litwiniuk M, Niemezyk K. Badanie kontrolne (follow-up) w raku krtani. *Pol Przegląd Otorinolaryngol.* 2014;3(3):121-126.
16. Majszyk D, **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E. Rak krtani – epidemiologia i etiologia. *Pol Przegląd Otolaryngol.* 2014; 3 (4):186-188.
17. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Bartoszewicz R, Niemezyk K. Początki historii zastosowania lasera CO2 w chirurgii krtani w Polsce. *Pol Przegląd Otorinolaryngol.* 2015;4(4):11-13.
18. Krawczyk P, Osuch-Wójcikiewicz E, Majszyk D, **Bruzgielewicz A**, Niemezyk K. Leczenie zaawansowanego raka krtani i krtaniowej części gardła – przegląd literatury i doświadczenia własne. *Pol Przegląd Otolaryngol.* 2018; 7(2):21-26.
19. **Bruzgielewicz A**. Leczenie chirurgiczne. W : Rak krtani i gardła dolnego. Red: Janczewski G, Osuch-Wójcikiewicz E . Bielsko-Biała:α- medica press, 2002. ISBN 83-88778-34-X. str.143-174.
20. **Bruzgielewicz A**. Badania kontrolne. W : Rak krtani i gardła dolnego. Red: Janczewski G, Osuch-Wójcikiewicz E . Bielsko-Biała:α- medica press, 2002. ISBN 83-88778-34-X. str.240-246.
21. Wójcikiewicz A, **Bruzgielewicz A**. Diagnostyka przerzutów do węzłów chłonnych głowy i szyi. W : Rozpoznawanie i leczenie przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych głowy i szyi. Red: Bień S. Bielsko-Biała:α- medica press, 2011. ISBN 83-88778-75-7. str.48-61.
22. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E. Rak krtani. W: Wykłady z otolaryngologii. Red. Niemezyk K. Warszawa: MediPage, 2012. ISBN 978-83-61104-68-1. str. 140-148.
23. Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Balcerzak J. Zastosowanie lasera w otorynolaryngologii: Zastosowanie lasera w chirurgii otorynolaryngologicznej. W: *Otorinolaryngologia Kliniczna T1*, Red: Niemezyk K. i wsp. Warszawa: MediPage, 2014. ISBN 978-83-61104-83-4. str. 351-360.
24. **Bruzgielewicz A**, Kaczmarczyk D. Opieka po całkowitym usunięciu krtani (laryngiektomii). W: *Rak krtani O czym należy wiedzieć. Jak postępować.* Red: Osuch-Wójcikiewicz E, Bruzgielewicz A. Warszawa: GEMINI-ART, 2014. ISBN 978-83-939873-0-6. Str. 16-32.

25. Kaczmarczyk D, **Bruzgielewicz A.** W:Rehabilitacja ruchowa oraz aktywność fizyczna i sport po całkowitym usunięciu krtani. W: Rak krtani O czym należy wiedzieć. Jak postępować. Red: Osuch-Wójcikiewicz E, Bruzgielewicz A. Warszawa:GEMINI-ART, 2014. ISBN 978-83-939873-0-6. Str.33-43.
26. **Bruzgielewicz A.**: Choroby krtani. Rak krtani: Całkowite usunięcie krtani. Badanie kontrolne. W:Otorynolaryngologia Kliniczna T2,Red: Niemezyk K. i wsp. Warszawa: MediPage, 2015. ISBN 9788364737251.str.600-604,609-614.
27. Niemezyk K, Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A**, Krawczyk P. Rak krtani. W: Hipertensjooonkologia. Nadciśnienie Tętnicze w chorobie nowotworowej. Red: Filipiak KJ, Szymański FM, Szmit S. Gdańsk:Via Medica, 2018, ISBN 978-83-66145-21-4.str. 342-352.
28. Rak krtani O czym należy wiedzieć. Jak postępować. Pod red. Osuch-Wójcikiewicz E, **Bruzgielewicz A.**Warszawa:GEMINI-ART, 2014. ISBN 978-83-939873-0-6.
29. Osuch-Wójcikiewicz E, Korolkowa O, **Bruzgielewicz A.** Nowotwory krtani-aktualne standardy postępowania. Otorynolaryngologia. 2006;5(Supl.1):15-16.
30. Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, Ochal-Choińska A, **Bruzgielewicz A**, Chęciński P, Nyczkowska J, Szwedowicz P. Przetoki skórne jako powikłanie po laryngektomii całkowitej-analiza materiału Kliniki Otolaryngologii WUM i przegląd piśmiennictwa. Otolaryngol Pol. 2011;65(5A): 22-30.
31. Szwedowicz P, **Bruzgielewicz A**, Niemezyk K, Brożyna B, Jaworowski J, Osuch-Wójcikiewicz E. Zastosowanie mikronaczyniowych wolnych płatów powięziowo –skórnych i mięśniowo-skórnych w chirurgii głowy i szyi. Otolaryngol Pol.2011;65(5A): 53-59.
32. **Bruzgielewicz A**, Osuch-Wójcikiewicz E, Januszek G, Szwedowicz P, Kołodziej-Domeracka A, Zawadzka R, Niemezyk K. Powikłania leczenia wczesnego raka głośni za pomocą lasera CO2. Otolaryngol Pol. 2011;65(5A):78-84.
33. Rola wirusów brodawczaków ludzkich /HPV/ w raku krtani i stanach przedrakowych ,, 4PO5B/08216, AM IIIE-79, KBN, Wykonawca.
34. „Opracowanie i wdrożenie diagnostyki i leczenia raka krtani w Polsce na podstawie badań wielośrodkowych”, R13 0101 10,2010-2014,NCBiR, Główny wykonawca.
35. <http://rakkrtani.pl/>, 2013-2014,udział w tworzeniu strony.
36. Joanna Czaińska, 2006., Etiologia, symptomatologia, diagnostyka i leczenie raka krtani”, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Promotor pracy licencjackiej.
37. Rehabilitacja głosu i mowy po leczeniu raka krtani,2007,kurs, organizator, wykładowca.
38. Chirurgia laserowa i diagnostyka chorób krtani, 2014, 2015, 2016, 2018, kurs, organizator, wykładowca .

Andrzej Bruzgielewicz