



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

AUTOREFERAT

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n. med. Aleksandra Butrym

Katedra i Zakład Fizjologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Lekarski



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

1. Imię i nazwisko: Aleksandra Butrym

W latach 1999-2005 studiowałam na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Przez cały okres studiów otrzymywałam stypendium naukowe za wybitne osiągnięcia w nauce. W roku akademickim 2002-2003 wyjechałam na roczny pobyt stypendialny programu Sokrates/Erasmus na Università degli Studi di Perugia we Włoszech. Po powrocie na macierzystą Uczelnię, od roku 2003 do końca studiów, zostałam objęta Indywidualnym Tokiem Studiów dla wyróżniających się studentów, który realizowałam w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr. hab. Grzegorza Mazura. Wówczas zostałam członkiem koła naukowego, a następnie przewodniczącą Studenckiego Koła Naukowego Hematoonkologii. Tam też powstały pierwsze prace naukowe, prezentowane i nagradzane na studenckich konferencjach naukowych. W roku 2004 zostałam stypendystką Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia w nauce. W 2005 roku ukończyłam z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim.

W latach 2005-2006 realizowałam staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu, jednocześnie odbywając wolontariat w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku.

Od 2006 roku rozpoczęłam w trybie stacjonarnym studia doktoranckie w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu oraz specjalizację z chorób wewnętrznych pod kierunkiem prof. dr. hab. Grzegorza Mazura.

W czasie studiów doktoranckim byłam stypendystką Funduszu im. E. Niedźwirskiego. W ramach stypendium wyjechałam na 3-miesięczny staż naukowy na Uniwersytet „La Sapienza” w Rzymie, gdzie kształciłam się pod kierownictwem prof. Roberto Foà w laboratorium biotechnologii komórkowej i mikromacierzy, zdobywając umiejętności i doświadczenie w technikach laboratoryjnych. W roku 2011 obroniłam rozprawę doktorską pt. „Znaczenie rokownicze HS1 i CD74 w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej”.

Jednocześnie w latach 2007-2016 pracowałam na stanowisku lekarza, początkowo młodszego, następnie starszego asystenta w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu. W tym okresie byłam współwykonawcą dwóch projektów naukowych w ramach działalności statutowej Uczelni. W 2012 roku zdobyłam z oceną bardzo dobrą tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w roku 2013 rozpoczęłam kształcenie specjalizacyjne z hematologii pod kierownictwem prof. dr hab. Kazimierza Kuliczewskiego, które zakończyłam zdanym egzaminem w roku 2016.

Od roku 2011 jestem pracownikiem Katedry i Zakładu Fizjologii na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, początkowo na stanowisku asystenta, a od roku 2012 jako adiunkt. W 2016 roku rozpoczęłam pracę w Oddziale Onkologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego oraz w tamtejszej Poradni Hematologicznej, gdzie pracuję obecnie.

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

2005 – uzyskanie tytułu zawodowego lekarza - Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, studia ukończone z wyróżnieniem (lata 1999-2005)

2003-2005 Indywidualny Tok Studiów w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;

2006 – 2010 - słuchaczka Dziennych Studiów Doktoranckich w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2011 – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Znaczenie rokownicze HS1 i CD74 w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej” – Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Mazur

2012 – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Opiekun specjalizacji: prof. dr hab. Grzegorz Mazur

2016 – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie hematologii – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Opiekun specjalizacji: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

Zatrudnienie akademickie:

2011-2012 – Asystent w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2012 - obecnie – Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zatrudnienie szpitalne:

2005 – 2006 - staż podyplomowy odbyty w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu

2007 – 2016 - lekarz młodszy asystent, następnie lekarz starszy asystent, w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu;

2016 – obecnie lekarz starszy asystent w Oddziale Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

2016 – obecnie lekarz w Poradni Hematologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595 ze zm)

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 7 artykułów oryginalnych o łącznej punktacji: **IF = 20,142 i MNiSW/KBN = 175 pkt.**

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Jednotematyczny cykl publikacji dotyczący zatytułowany:

„Wpływ wybranych czynników molekularnych i genetycznych na przebieg kliniczny nowotworów układu krwiotwórczego”

b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

1) **Butrym A**, Rybka J, Baczyńska D, Tukiendorf A, Kuliczkowski K, Mazur G: Low expression of microRNA-204 (miR-204) is associated with poor clinical outcome of acute myeloid leukemia (AML) patients J. Exp. Clin. Cancer Res. 2015 Vol.34; art.68

IF: 4.357 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego, leczeniu części chorych, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

2) **Butrym A**, Rybka J, Baczyńska D, Tukiendorf A, Kuliczkowski K, Mazur G: Expression of microRNA-331 can be used as a predictor for response to therapy and survival in acute myeloid leukemia patients. Biomark.Med. 2015 Vol.9 no.5; s.453-460

IF: 2.179 Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego, leczeniu części chorych, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

3) **Butrym A**, Rybka J, Baczyńska D, Poręba R, Kuliczkowski K, Mazur G: Clinical response to azacitidine therapy depends on microRNA-29c (miR-29c) expression in older acute myeloid leukemia (AML) patients. *Oncotarget* 2016 Vol.7 no.21; s.30250-30257

IF: 5.008 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego, leczeniu części chorych, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

4) **Butrym A**, Rybka J, Baczyńska D, Poręba R, Mazur G, Kuliczkowski K: Expression of microRNA-181 determines response to treatment with azacitidine and predicts survival in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Oncol.Lett.* 2016 Vol.12 no.4; s.2296-2300

IF: 1.482 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego, leczeniu części chorych, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

5) **Butrym A**, Rybka J, Łacina P, Gębura K, Frontkiewicz D, Bogunia-Kubik K, Mazur G. Polymorphisms within beta-catenin encoding gene affect multiple myeloma development and treatment. *Leuk Res.* 2015 Dec;39(12):1462-6. doi: 10.1016/j.leukres.2015.10.007.

IF 2.606 Pkt. MNiSW/KBN = 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego do izolacji DNA od pacjentów, leczeniu części chorych, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

6) **Butrym A**, Łacina P, Rybka J, Chaszczewska-Markowska M, Mazur G, Bogunia-Kubik K. Cereblon and IRF4 Variants Affect Risk and Response to Treatment in Multiple Myeloma. *Arch Immunol Ther Exp.* 2017 Jan 12. doi: 10.1007/s00005-016-0442-6.

IF 2.464; Pkt. MNiSW/KBN = 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego do izolacji DNA od pacjentów, leczeniu części chorych, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

7) Butrym A, Gębura K, Iwaszko M, Kuliczkowski K, Bogunia-Kubik K, Mazur G. Dual role of the CXCL12 polymorphism in patients with chronic lymphocytic leukemia. HLA. 2016 Jun;87(6):432-8. doi: 10.1111/tan.12810.

IF 2.046; Pkt. MNiSW/KBN = 20.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań i koordynowaniu ich przebiegu, zgromadzeniu materiału biologicznego do izolacji DNA od pacjentów, leczeniu części chorych, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

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

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy wpływu czynników molekularnych oraz genetycznych na przebieg kliniczny nowotworów hematologicznych:

Pierwsze cztery publikacje cyklu poświęcone są ekspresji wybranych microRNA (miR) u chorych na ostrą białaczkę mieloblastyczną oraz jej wpływowi na przebieg choroby i odpowiedź na leczenie. Publikacje w cyklu są wynikiem prac w ramach grantu badań własnych Uczelni, pt. *Wpływ leczenia cytostatycznego na poziom wybranych microRNA w nowotworach hematologicznych*. Autorka cyklu habilitacyjnego była głównym wykonawcą tego projektu.

Kolejne trzy publikacje dotyczą zależności pomiędzy polimorfizmem genów a ryzykiem wystąpienia nowotworu, jego manifestacją kliniczną i przebiegiem.

Przed publikacją w recenzowanych czasopismach zagranicznych, wstępne wyniki badań zostały przedstawione na międzynarodowych konferencjach naukowych:

- Na XVII Konferencji Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (**Aleksandra Butrym**, Dagmara Baczyńska, Justyna Dzieczenia, Jarosław Dybko, Tadeusz Dobosz, Kazimierz Kuliczkowski, Grzegorz Mazur.: „High expression of miR-181a predicts longer survival of patients with acute leukemia - preliminary data.” *Haematologica* 2012 Vol.97 suppl.1; s.498-499 poz.1209). Amsterdam (Holandia), Czerwiec 14-17, 2012.
- Na XV-tych Międzynarodowych Warsztatach Szpiczakowych (**Aleksandra Butrym**, P. Lacina, Justyna Rybka, Grzegorz Mazur, K. Bogunia-Kubik.: *Polymorphisms within IRF4 encoding gene and its significance for patients with multiple myeloma. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Vol.15 suppl.3; s.e94 poz.PO-022) w Rzymie, Włochy, 23-26 września 2015. – prezentacja plakatowa.
- Na XX-tym Kongresie Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (**Aleksandra Butrym**, Justyna Rybka, P. Lacina, K. Gembura, Diana Frontkiewicz, Tomasz Wróbel, K. Bogunia-Kubik, Grzegorz Mazur.: *Polymorphisms within the cereblon and beta-catenin encoding genes in patients with multiple myeloma. Haematologica* 2015 Vol.100 suppl.1; s.248-249 poz.P641) w Wiedniu, Austria, 11-14 czerwca 2015. – prezentacja plakatowa
- Na X-tej Wschodnio-Zachodniej Konferencji Immunogenetyki (**Aleksandra Butrym**, Piotr Łacina, Katarzyna Gębura, Dagmara Baczyńska, Kazimierz Kuliczkowski, Katarzyna Bogunia-Kubik, Grzegorz Mazur.: „Genetic and molecular factors and their role in response to therapy in selected hematological malignancies.” we Wrocławiu kwiecień 21-23, 2016 – prezentacja ustna.
- Na XXX-tej Europejskiej Konferencji Immunogenetyki i Zgodności Tkankowej (**Aleksandra Butrym**, Piotr Łacina, Justyna Rybka, Diana Frontkiewicz, Katarzyna Bogunia-Kubik, Grzegorz Mazur.: *Genetic variation of the gene coding for micro-RNA 204 is a risk factor in acute myeloid leukaemia.” HLA* 2016 Vol.87 no.4; s.234 poz.O80) Wyspa Kos, Grecja, maj 11-14, 2016 – prezentacja ustna.

Praca nr 1 cyklu:

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną, niekontrolowaną proliferacją komórek progenitorowych w szpiku kostnym oraz zablokowaniem ich różnicowania. Aktualnie rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej najczęściej wiąże się ze złym rokowaniem. Chociaż istnieje wiele czynników prognostycznych, zwłaszcza molekularne i cytogenetyczne, wciąż poszukuje się nowych wskaźników, które pozwolą jeszcze dokładniej określić ryzyko choroby i umożliwią indywidualne podejście do terapii. W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w rozumieniu patomechanizmów i leczeniu dorosłych z ostrą białaczką mieloblastyczną, ale nadal trudno jest znaleźć optymalną terapię. Populacja chorych z AML jest bardzo heterogenna, stąd istotna jest stratyfikacja chorych do poszczególnych grup ryzyka. Obok standardowych cytostatyków, stanowiących rdzeń chemioterapii u chorych z AML, pojawiają się nowe leki, o odmiennym mechanizmie działania oraz pozwalające na tzw. leczenie celowane. Konwencjonalna chemioterapia wiąże się z dużą toksycznością, co wobec faktu, że mediana wieku rozpoznania ostrej białaczki wynosi 65 lat, stanowi o ograniczonych możliwościach jej zastosowania u wszystkich chorych. Dodatkowo u znaczącej grupy pacjentów z AML, która osiągnęła całkowitą remisję, dochodzi do szybkich nawrotów choroby. Stąd ciągle poszukiwania nowych biomarkerów, które obok znanych już czynników molekularnych i cytogenetycznych, pozwolą na optymalizację leczenia zależnie od czynników ryzyka.

Czynniki epigentyczne, takie jak metylacja DNA czy też ekspresja microRNA (miR) mogą znacząco wpływać na inicjację, progresję i prognozę ostrej białaczki. MikroRNA są krótkimi niekodującymi RNA, o długości 19-25 nukleotydów, które odgrywają ważną rolę w regulacji podstawowych procesów różnicowania, wzrostu, proliferacji i apoptozy komórek. Rozregulowanie ekspresji microRNA może przyczyniać się do rozwoju wielu nowotworów, w tym nowotworów układu krwiotwórczego. Wykazano, że microRNA mogą negatywnie wpływać na ekspresję genów poprzez wiązanie do nietranslacyjnego regionu 3'(UTR) mRNA regulowanego genu, degradując lub blokując jego translację. Niektóre microRNA, które ulegają nadekspresji, mogą działać jako onkogeny, poprzez wpływ hamujący na geny supresorowe. W ostatnich latach badanie profilu ekspresji microRNA przyczyniło się do głębszego poznania patomechanizmów inicjacji i progresji transformacji białaczkowej. Habilitantka przeprowadziła badanie ekspresji wybranych microRNA w ostrej białaczce szpikowej, w tym po raz pierwszy opublikowała wyniki ekspresji miR-204 w AML.

Dotychczasowa wiedza na temat miR-204 dotyczyła jego ekspresji w guzach litych, zwłaszcza w raku trzustki i jelita grubego, w których miR-204 wiązał się z procesem autofagii. MiR-204 negatywnie reguluje ekspresję bcl-2, działając jako gen supresorowy. Wiadomo, że zmniejszona ekspresja miR-204 jest przyczyną zwiększonej migracji komórek nowotworowych, a w raku żołądka, poprzez zwiększenie ekspresji antyapoptotycznego bcl-2, przekłada się na złe rokowanie. Brak jest natomiast danych dotyczących jego ekspresji w ostrych białaczkach szpikowych.

Habilitantka podjęła się badania ekspresji miR-204 w momencie rozpoznania choroby oraz po zakończonym leczeniu indukcyjnym oraz powiązaniu wyników z obrazem oraz przebiegiem klinicznym choroby. Wykazano, że także w AML dochodzi do obniżonej ekspresji miR-204 w porównaniu do zdrowych osób. Dodatkowo chorych, którzy po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej osiągnęli całkowitą remisję (CR) choroby, charakteryzował znaczący wzrost ekspresji miR-204. 83% chorych, których osiągnęli CR charakteryzowała wysoka ekspresja miR-204 po leczeniu, natomiast 60% chorych, którzy nie osiągnęli remisji, miało niski poziom ekspresji miR-204 po chemioterapii. Pacjenci, u których obserwowano wzrost ekspresji miR-204 po zastosowanym leczeniu cechowali się dłuższym czasem do nawrotu choroby (13 vs 4.5 miesiąca). Wyższa ekspresja miR-204 w momencie rozpoznania choroby wiązała się z dłuższym przeżyciem chorych na AML.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że miR-204 reguluje ekspresję Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1) poprzez bezpośrednie wiązanie do regionu 3'UTR. Nadmierna ekspresja Mcl-1 wiąże się z przeżyciem komórki, a obniżona ekspresja prowadzi do śmierci komórki. Zwiększona ekspresja miR-204 negatywnie reguluje Mcl-1, co może tłumaczyć wyniki uzyskane przez habilitantkę.

Praca nr 2 cyklu

Drugim badaniem przez habilitantkę microRNA jest miR-331, zlokalizowany na chromosomie 12q22. Dane dotyczące jego ekspresji są bardzo ograniczone, a badania habilitantki pierwszy raz opisują ekspresję miR-331 w populacji chorych z AML w korelacji z przebiegiem klinicznym choroby.

miR-331 dotychczas poznany był w guzach litych, w tym: raku prostaty, żołądka i jelita grubego. W raku prostaty działa jako tłumiąco, poprzez szlak sygnałowy PI3K/Akt, a także

jako regulator wzrostu. Z kolei w raku żołądka miR-331 reguluje cykl komórkowy i wpływa na progresję nowotworu.

Nieliczne doniesienia z zakresu ekspresji miR-331 w nowotworach układu krwiotwórczego dotyczą głównie linii komórkowych przewlekłej białaczki limfocytowej oraz limfoblastycznej. Habilitantka pierwszy raz zajęła się ekspresją miR-331 w AML w odniesieniu do przebiegu klinicznego choroby. Autorka wykazała znacząco wyższą ekspresję miR-331 w AML w porównaniu do zdrowych kontroli, jednocześnie wykazując dodatnią korelację z leukocytozą krwi obwodowej. Molekularny szlak oddziaływania miR-331 nadal pozostaje nieznany. W badaniach linii przewlekłej białaczki limfocytowej oraz linii limfoblastycznej także wykazano nadmierną ekspresję miR-331 w porównaniu do prawidłowych limfocytów B, sugerując związek nadekspresji miR-331 z nadmierną proliferacją, przeżyciem oraz zaburzoną apoptozą poprzez gen docelowy SOCS1 (supresor of cytokine signaling).

Habilitantka wykazała także, że wysoka ekspresja miR-331 wiązała się z mniejszą szansą na osiągnięcie remisji całkowitej u chorych z AML oraz ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Ciekawą obserwacją było brak związku zmiany ekspresji miR-331 po zakończonym leczeniu z uzyskaną (bądź nie) odpowiedzią kliniczną. Jakkolwiek w grupie, która odpowiedziała na leczenie obserwowano znaczący klinicznie (i statystycznie) spadek ekspresji po zakończonej chemioterapii oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi, w porównaniu do grupy chorych, w której obniżenia ekspresji miR-331 po leczeniu nie obserwowano.

Podsumowując, habilitantka wykazała znacząco wyższą ekspresję miR-331 w AML. Nadekspresja związana była z gorszą odpowiedzią na leczenie oraz krótszym przeżyciem chorych z AML. Wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezy choroby i być może przyczynić się w przyszłości do powstania nowych leków przeciwbiałaczkowych. Natomiast patomechanizm działania oraz geny docelowe, których ekspresja jest regulowana przez miR-331 nadal wymaga dalszych badań.

Praca nr 3 cyklu

Podczas gdy w grupie młodszych chorych z AML nadal standardem chemioterapii indukcyjnej jest schemat oparty na antracyklinach i arabinozydzie cytozyny, to w populacji starszych pacjentów brak jest ustalonej standardowej terapii. Liczne choroby współistniejące i duża toksyczność klasycznej chemioterapii znacząco ograniczają możliwości terapeutyczne. Inne są także cele terapeutyczne w grupie starszych chorych, gdzie priorytetem nie jest

konieczne osiągnięcie całkowitej remisji choroby, a wydłużenie przeżycia i poprawa jego jakości. Ostatnie wyniki międzynarodowego badania III fazy, dotyczącego zastosowania azacytydyny w leczeniu starszych pacjentów z AML (habilitantka jest współautorem publikacji, która została opublikowana w czasopiśmie Blood w roku 2015), pokazują, że leczenie z użyciem leków demetylujących może być bezpieczną i dobrze tolerowaną opcją u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Mir-29c wraz z miR-29a i miR-29b należy do rodziny miR-29. Wszystkie dojrzałe formy miR-29 posiadają wysoce homologiczne sekwencje, natomiast różne izoformy rodziny miR-29 mogą pełnić różne funkcje. Wykazano, że miR-29 w ostrej białaczce szpikowej działają jako supresory i regulatory proliferacji i apoptozy komórek nowotworowych, a zatem mogą odgrywać ważną rolę w warunkach prawidłowej i nowotworowej hematopoezy.

Publikowane dotąd badania dotyczące ekspresji miR-29 u chorych na AML były niejednoznaczne, najprawdopodobniej związane z heterogenną grupą chorych na ostre białaczki. Nie są znane doniesienia dotyczące roli miR-29 w odpowiedzi na nowy rodzaj leczenia AML hipometylującą azacytydyną. Praca habilitantki jest pierwszą tego rodzaju. Jej celem była ocena ekspresji miR-29c u nowo zdiagnozowanych chorych z AML, jej związek z cechami klinicznymi choroby oraz analiza potencjalnego wpływu miR-29 na skuteczność leczenia azacytydyną w grupie starszych chorych na AML.

Rodzina miR-29 oddziałuje na metylotransferazę DNA (DNMT) – kluczowy enzym decydujący o aktywności leków demetylujących, poprzez komplementarny fragment 3'-UTR DNMT3a i DNMT3b. Stąd założenie, że ekspresja miR-29 może mieć wpływ na aktywność tych leków w AML. Habilitantka wykazała, że niski poziom ekspresji miR-29c wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie i dłuższym jej trwaniem u starszych chorych.

Praca nr 4 cyklu:

Drugim microRNA badanym przez habilitantkę w kontekście odpowiedzi na leczenie demetylujące jest miR-181. Rodzina miR-181 była już wcześniej analizowana w nowotworach hematologicznych. Ludzkie geny miR-181 są umieszczone na chromosomach 1, 9 i 19. MicroRNA należące do grupy miR-181 (miR-181, miR-181b, 181c i miR-miR-181d) zostały zachowane w trakcie ewolucji, co może sugerować, że są one funkcjonalnie ważne. Niezwykle ważna rola miR-181 została potwierdzona w odniesieniu do regulacji różnicowania prawidłowych komórek hematopoetycznych, limfocytów B, T i NK, z drugiej strony jest coraz

więcej danych na temat znaczenia miR-181 w patogenezie nowotworów hematologicznych, w tym ostrej białaczki szpikowej.

Poprzednie doniesienia sugerują związek pomiędzy ekspresją miR-181a i oraz podtypem ostrej białaczki szpikowej - zwiększona ekspresja miR-181 była opisywana w podtypach M1 i M2, natomiast niższa - w M4 i M5. Habilitantka nie zaobserwowała takiej zależności w grupie badanej. Ekspresja miR-181 była znacząco wyższa u chorych na AML ($p=0.019$). Publikacje dotyczące ekspresji miR-181 w AML również mówią o wyższej ekspresji miR-181, co ma także związek z lepszym rokowaniem i odpowiedzią na konwencjonalną chemioterapię. Istotnie w grupie badanej przez habilitantkę, chorzy, u których wystąpił nawrót choroby charakteryzowali się niższą wyjściową ekspresją miR-181 niż chorzy, którzy utrzymali całkowitą remisję choroby przez dłuższy czas.

W grupie starszych chorych, powyżej 65 roku życia, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, habilitantka wykazała zależność odwrotną. Niska ekspresja miR-181 wpływała korzystnie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie hipometylujące z zastosowaniem azacytydyny, przekładając się na osiągnięcie całkowitej remisji i dłuższy czas przeżycia (22 miesiące *vs* 5 miesięcy, $p=0.048$).

Coraz więcej danych dotyczących profilu ekspresji microRNA i ich funkcji w AML przekłada się na postęp w zrozumieniu patogenezы choroby, a w przyszłości na możliwość zastosowania terapeutycznego microRNA. W konkretnym przypadku leczenia azacytydyną, która coraz szerzej jest stosowana w praktyce klinicznej nie tylko w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka, ale i w ostrych białaczkach osób starszych, uzyskane przez habilitantkę wyniki mogą przyczynić się do optymalizacji leczenia. Podskórna terapia azacytydyną wymaga podania przynajmniej 3 do 6 cykli, zanim będzie można ocenić jej skuteczność. Wiadomo też, że część chorych nie odpowie na zastosowane leczenie. Możliwość wyodrębnienia grupy chorych, którzy potencjalnie odniosą korzyść z podania azacytydyny, pozwoli na uniknięcie zbędnego i kosztownego leczenia przez minimum półroczny okres.

Kliniczne znaczenie microRNA w nowotworowej hematopoezie odzwierciedla fakt, iż do niedawna ich rola, od nie do końca poznanej w procesie karcynogenezy ewoluowała do momentu, kiedy są one uznanymi biomarkerami stosowanymi w diagnozowaniu i prognozowaniu przebiegu choroby. Coraz więcej odkrywanych microRNA ma znaczenie w patogenezie i progresji AML. Niektóre, jak miR-181, są wprowadzane do badań klinicznych jako nowe leki, uzupełniające schematy lecznicze konwencjonalnej chemioterapii, sprawiając, że coraz bardziej zaczynamy się zbliżać do terapii celowanej. Dalsze badania powinny się

skupić na poznaniu mechanizmów działania, genów ulegających regulacji oraz czynników wpływających na modulację ekspresji microRNA.

Praca nr 5 cyklu

Szpiczak plazmocytowy (multiple myeloma - MM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych, pochodzących od wczesnych prekursorów linii komórek B. Charakteryzuje się naciekiem plazmocytowym szpiku kostnego, zmianami litycznymi kości i obecnością białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu. Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u rasy kaukaskiej. Rzadko występuje u pacjentów w wieku poniżej 30 lat, a częstość jego występowania wzrasta u osób starszych. Choroba ta charakteryzuje się heterogennym przebiegiem klinicznym. W ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w rozumieniu patogenezy szpiczaka, co też przełożyło się na wprowadzenie nowych leków do jego terapii. Jedną z grup leków, które istotnie wpłynęły na poprawę odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia wśród chorych na szpiczaka są leki immunomodulujące (IMiDs), z których obecnie w szerokiej praktyce stosowane są talidomid i jego pochodne: lenalidomid oraz pomalidomid.

Głównym problemem w terapii talidomidem i lenalidomidem jest rozwijanie oporności na leczenie przez komórki szpiczakowe, bądź też pierwotny brak wrażliwości na te leki. Jedną z przyczyn może być deregulacja szlaku sygnałowego Wnt/beta-keniny (β -keniny, CTNNB1), którą obserwowano w komórkach szpiczakowych opornych na lenalidomid. W szlaku tym koaktywator transkrypcji β -keniny jest fosforylowany przez kompleks Axin/CK1 α /APC/GSK3 i ostatecznie ulega rozkładowi, a kompleks zostaje rozdzielony po związaniu białka regulacyjnego Wnt do receptora Frizzled. Następnie gromadzenie β -keniny i jej translokacja do jądra komórkowego powoduje zwiększone przeżycie komórki. Zakłada się, że przerwanie funkcji kompleksu ligazy ubikwitynowej E3 po leczeniu talidomidem, powoduje akumulację β -keniny, nawet jeśli białko Wnt związane jest do receptora Frizzled. W efekcie dochodzi do nadekspresji białek antyapoptotycznych i promujących przeżycie komórek nowotworowych, klinicznie wyrażające się opornością na leki immunomodulujące.

Ludzki gen β -keniny znajduje się na chromosomie 3, leży na granicy pomiędzy regionami 3p22 i 3p21.3. Składa się z 16 eksonów oddzielonych krótkimi intronami, których długość nie przekracza 550 par zasad. W wariacie polimorficznym rs4135385 CTNNB1

zachodzi podstawienie guaniny do adeniny w intronie 13, blisko egzonu 14. Tak więc, ze względu na jego położenie, SNP może potencjalnie wpłynąć na splicing mRNA β -kateniny. Drugi polimorfizm CTNNB1, rs4533622, powoduje zmianę adeniny na cytozynę i podobnie jak w rs4135385, podstawienie występuje w sekwencjach intronowych.

Celem badania była analiza wpływu polimorfizmu w obrębie genów kodujących β -kateninę (CTNNB1 - rs4135385, A> G; rs4533622, A> C) na przebieg choroby oraz odpowiedź na chemioterapię u 142 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i u 123 osób zdrowych. Obecność allelu A (CTNNB1 rs4533622) była częściej wykrywana u pacjentów w II-III stadium zaawansowania choroby według ISS – international staging system (63/82 vs 26/44, p = 0,043) oraz klasyfikacji wg. Durie-Salmona (75/99 vs. 14/26, p = 0,049). Homozygotyczność AA w genie CTNNB1 (rs4135385) była częstsza u pacjentów z lepszą odpowiedzią na schemat chemioterapii CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; 18/23 vs 32/60, p =0,047). Pacjenci noszący genotyp AA (rs4533622) lepiej odpowiadali na leczenie I rzutu zawierające talidomid (p <0,05). Nie stwierdzono istotnego związku między występowaniem badanych polimorfizmów a odpowiedzią na leczenie lenalidomidem, jednakże występowanie neutropenii w trakcie terapii lenalidomidem występowało częściej u chorych noszących genotyp AA (rs4135385), p=0,019.

Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm w genie CTNNB1 może mieć wpływ na przebieg kliniczny oraz odpowiedź na chemioterapię u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Praca nr 6 cyklu

Mechanizmy leżące u podstaw działania immunomodulującego oraz teratogennego talidomidu i jego pochodnych były do niedawna nieznane. Odkrycie nowego białka – cereblonu (CRBN), będącego celem działania leków immunomodulujących wpłynęło na szersze zrozumienie aktywności IMiDs. Talidomid silnie wiąże się z cereblonem, oddziałując na ligazę ubikwitynową E3. Lek wywiera plejotropowy efekt na komórki szpiczaka, włącznie ze zwiększeniem ekspresji p21^{WAF-1} i obniżeniem interleukiny-8, które to powodują zahamowanie cyklu komórkowego na etapie faz G0/G1. Talidomid ma również działanie teratogenne na etapie rozwoju embrionalnego. Związane jest ono z obniżeniem czynnika wzrostu fibroblastów-8 (FGF-8). Gen kodujący cereblon u ludzi znajduje się w chromosomie 3p26.2 i składa się z 11 egzonów. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie CRBN (rs121918368, C>T) opisano w 2004 roku, w efekcie tej zmienności dochodzi do tworzenia krótszego białka.

Wpływ IMiDs na komórki szpiczaka jest wielokierunkowy. Powodują one spadek ekspresji czynnika anty-apoptotycznego Bcl2, zatrzymania cyklu komórkowego na przełomie faz G0/G1 przez zwiększenie ekspresji p21^{WAF-1} i obniżenie ekspresji czynnika regulującego interferon-4 (IRF4). IRF4 jest członkiem rodziny białek IRF, które mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju układu odpornościowego, a gen kodujący IRF4 znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 6, w 6p23-p25. IRF4 odgrywa wiele ról w dojrzewaniu komórek krwi, w szczególności w procesie rozwoju komórek B, w tym różnicowaniu w komórki plazmatyczne (zarówno zdrowe, jak i nowotworowe). Wiadomo, że w komórkach szpiczaka, IRF4 wpływa na ekspresję ponad 100 genów, z których wiele, jak np. MYC, jest związanych przeżyciem komórki.

Celem pracy było badanie wpływu polimorfizmu genów kodujących cereblon oraz czynnik regulujący interferon-4 na ryzyko choroby i odpowiedź na leczenie, zwłaszcza z zastosowaniem leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytowym. Habilitantka badała dwa SNPs (rs12203592 i rs872071) w genie kodującym IRF4 oraz dwa SNPs (rs711613 i rs1045433) w genie kodującym cereblon.

Analiza polimorfizmu genów nie wykazała statystycznie istotnych różnic między pacjentami i zdrowymi kontrolami w przypadku cereblonu. Obserwowano jednak znaczne różnice dotyczące odpowiedzi na leczenie. Allel A w rs711613 był częstszy u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź po terapii pierwszego rzutu w porównaniu z pacjentami, u których doszło do stabilizacji lub progresji choroby (p=0,012). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła korzystny wpływ allelu A w rs711613 w odniesieniu do uzyskanej odpowiedzi na leczenie (OR 0.306, 95% przedział ufności 0.125-0.753; p = 0,010). Chorzy z obecnością allelu A (rs711613) w genie dla CRBN (p = 0,012) lepiej odpowiadali na leczenie zawierające talidomid.

Obecność allelu G (rs872071) w genie dla IRF4 występowała częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (OR 1.78; P = 0.034). Allel G w rs872071 był częstszy u chorych w I i II stadium zaawansowania choroby (wg Durie-Salmona) w porównaniu z pacjentami w stadium III. Wśród pacjentów w stadium I-II u 80,8% obserwowano allel G, a tylko w 63,3% chorych w III stadium cechowała obecność tego allelu (OR 2,44, 95% CI 1.09-5.48; P = 0,038). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji łączących polimorfizm rs12203592 z ryzykiem progresji choroby, odpowiedzią na leczenie oraz czasem przeżycia.

Publikacja nr 7 cyklu

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej występującą białaczką wśród osób dorosłych. W Europie Zachodniej PBL stanowi około 30-40% wszystkich białaczek. PBL jest nowotworowym rozrostem limfoproliferacyjnym i charakteryzuje się akumulacją małych, dojrzałe wyglądających limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych oraz innych narządach limfatycznych. Postępujące nagromadzenie klonalnych limfocytów spowodowane jest w głównej mierze zaburzeniami apoptozy, a w mniejszym stopniu nadmierną proliferacją. Złożone interakcje komórkowe i molekularne w mikrośrodowisku komórek odgrywają ważną rolę w ekspansji limfocytów nowotworowych, pozwalając komórce na ominięcie mechanizmów kierujących ją na szlak apoptozy, a zatem promując przetrwanie komórki białaczkowej. Nieprawidłowe oddziaływania w sieci cytokin/chemokin, także mogą odgrywać rolę w mechanizmach wydłużonego przeżycia komórek PBL.

Oś chemokiny CXCL12 i jej receptora CXCR4 jest zaangażowana w regulację proliferacji, przeżycia i migracji krwiotwórczych komórek macierzystych, a także limfocytów B. Zaburzenia dotyczące tego szlaku sygnalizacyjnego odgrywają ważną rolę w patogenezie przewlekłej białaczki limfocytowej.

Celem badania było określenie potencjalnego związku występowania polimorfizmu w genie kodującym CXCL12 (rs1801157 G>A) z podatnością na PBL, przebieg choroby i skuteczność leczenia.

Częstości genotypów rs1801157 i alleli były następujące: GG = 70,7%; GA = 28,0%; AA = 1,3% i A = 0,15; G = 0,85 odpowiednio w zdrowych kontrolach i GG = 29,0%; GA = 51,6%; AA = 19,4% i A = 0,45; G = 0,55 w PBL. Analiza statystyczna wykazała korelację wariantu CXCL12-3'A z podatnością na chorobę. U osób cierpiących na białaczkę częściej występował allel A niż w grupie kontrolnej [88/124 vs 22/75; OR = 2,419, 95% CI (1.673-3.499); P <0,001]. Podobnie genotyp AA był statystycznie częstszy wśród pacjentów z PBL niż osób zdrowych [24/124 vs 1/75; OR = 14,516; 95% CI (2.005-105.12); P <0,001].

Allel A przeważał wśród pacjentów z gorszą odpowiedzią na leczenie, w porównaniu do innych genotypów (p <0,001). Obecność wariantu A wydawała się niekorzystnie wpływać na wynik zastosowanego leczenia. Stwierdzono, że pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie częściej byli nosicielami allelu A niż ci, którzy uzyskali częściową lub całkowitą remisję (30/36 vs 13/30; P <0,001). Z drugiej strony, pacjenci z allelem A charakteryzowali się niższym stopniem zaawansowania choroby w momencie rozpoznania w porównaniu do grupy chorych homozygotycznych pod względem allelu G (p = 0,037).

Uzyskane wyniki sugerują korzystny wpływ allelu rs1801157-G i genotypu GG w odniesieniu do ryzyka rozwoju PBL, natomiast obecność wariantu A wydaje się być związana z wyższym ryzykiem wystąpienia choroby oraz gorszą odpowiedzią na leczenie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych niewchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej

a) analiza bibliometryczna dorobku

Mój całkowity dorobek naukowy stanowi **57 prac (w 25 jestem pierwszym autorem)**. Sumaryczny impact factor (IF) publikacji wynosi **88,344**, przy punktacji **MNiSW/KBN = 829**. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 186 (bez autocytowań 148). Indeks Hirsha **H-indeks = 6** (Web of Science Core Collection z dnia 30.01.2017). Wykaz cytowań na podstawie bazy Web of Science Core Collection w załączeniu.

Po wyłączeniu 7 prac oryginalnych osiągnięcia habilitacyjnego mój dorobek naukowy stanowi 50 artykułów, których **sumaryczny impact factor (IF) wynosi 68,202** przy punktacji **MNiSW/KBN = 654 pkt**.

Publikacje, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego zostały wymienione w oddzielnym wykazie. W skład tych publikacji wchodzi:

- 27 prac oryginalnych (w tym 20 prac opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor)
- 6 prac poglądowych
- 5 opisów przypadków (w tym 1 opis przypadku opublikowany w czasopiśmie posiadającym impact factor)
- 2 list do redakcji opublikowany w czasopiśmie posiadającym impact factor
- 3 rozdziały w podręcznikach
- 42 streszczeń konferencyjnych

b) Pozostałe kierunki badań habilitanki:

I. Polimorfizm genów w szpiczaku plazmocytowym:

1. Macaуда A, Calvetti D, Maccari G, Hemminki K, Försti A, Goldschmidt H, Weinhold N, Houlston R, Andersen V, Vogel U, Buda G, Varkonyi J, Sureda A, Martinez Lopez J, Watek M, **Butrym A**, Sarasquete ME, Dudziński M, Jurczyszyn A, Druzd-Sitek A, Kruszewski M, Subocz E, Petrini M, Iskierka-Jażdżewska E, Rażny M, Szombath G, Marques H, Zawirska D, Chraniuk D, Halka J, Hove Jacobsen SE, Mazur G, García Sanz R, Dumontet C, Moreno V, Stępień A, Beider K, Pelosini M, Manuel Reis R, Krawczyk-Kulis M, Rymko M, Avet-Loiseau H, Lesueur F, Grząsko N, Ostrovsky O, Jamroziak K, Vangsted AJ, Jerez A, Tomczak W, Zaucha JM, Kadar K, Sainz J, Nagler A, Landi S, Gemignani F, Canzian F. Identification of miRSNPs associated with the risk of multiple myeloma.

Int J Cancer. 2017 Feb 1;140(3):526-534. doi: 10.1002/ijc.30465. **IF 5.531**

Publikacja powstała przy współpracy z międzynarodowym konsorcjum szpiczakowym IMMEnSE - International Multiple Myeloma rESEarch Consortium). Stanowi nawiązanie do problematyki microRNA, które jest jednym z głównych tematów osiągnięcia naukowego. Polimorfizm jednego nukleotydu (single nucleotide polymorphisms – SNPs) może dotyczyć miejsca wiążącego dla microRNA w genie docelowym (miRSNPs) i w efekcie wpływać na oddziaływanie miRNA-mRNA, deregulując ekspresję białek. Przebadano 12 miRSNPs, dotychczas nie analizowanych w szpiczaku plazmocytowym na populacji 2894 chorych i 1842 osobach zdrowych. W tej populacji dwa SNPs okazały się istotnie wpływać na ryzyko wystąpienia szpiczaka plazmocytoowego: rs286595 (w genie MRLP22) i rs14191881 (w genie TCF19).

2. Mazur G, Gębura K, Gieryng A, **Butrym A**, Wróbel T, Bogunia-Kubik K. The CXCL12-3'A allele plays a favourable role in patients with multiple myeloma.

Cytokine. 2013 Oct;64(1):422-6. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.004. **IF 2.874**

CXCR4 i jego ligand CXCL12 odgrywają ważną rolę w procesie zasiedlania szpiku kostnego przez komórki nowotworowe. Szlak JAK2/STAT3 szlaku, który jest aktywowany po związaniu CXCL12 do CXCR4, bierze udział w licznych szlakach sygnalizacyjnych, związanych z proliferacją i przeżyciem komórek. Konstytutywna aktywacja tego szlaku odgrywa ważną rolę w powstawaniu nowotworu i jego transformacji. Przedmiotem badania było ustalenie związku między polimorfizmem genów kodujących CXCR4 (rs2228014; C/T) oraz CXCL12 (rs1801157; A/G) i podatnością na szpiczaka plazmocytoowego oraz jego przebieg kliniczny.

Segregacja alleli i genotypów chemokiny CXCL12 była podobna między pacjentami a grupą kontrolną, podczas gdy wariant T dla receptora CXCR4 był reprezentowany rzadziej u pacjentów ze szpiczakiem (OR = 0,074; p <0,001). Wszyscy pacjenci z allelem T (CXCR4) i 16 z 48 chorych z genotypem typu dzikiego charakteryzowali się wysokim, III stadium zaawansowania choroby wg ISS (p = 0,047). Wariant CXCL12-3'A był częściej wykrywany u pacjentów z mniej zaawansowanych szpiczakiem (9/17 vs 7/38, p=0,012 dla pacjentów w stadium IA lub IIA, IIB vs. IIIA i IIIB, odpowiednio). Korzystny wpływ allelu CXCL12-3'A, potwierdzony także w analizie wieloczynnikowej, przekładał się na dłuższe przeżycie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (p <0,05).

II. Zastosowanie nowych leków w terapii nowotworów hematologicznych

1. Dombret H, Seymour JF, **Butrym A**, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015 Jul 16;126(3):291-9. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664. **IF 11,841**

Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo azacytydyny vs konwencjonalne schematy leczenia u 488 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z odsetkiem >30% blastów w szpiku kostnym. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) została wydłużona w ramieniu z zastosowaną azacytydyną: 10,4 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca odpowiednio. Badanie wykazało bezpieczeństwo i skuteczność stosowania azacytydyny w grupie starszych chorych z AML.

2. **Butrym A**, Lech-Maranda E, Patkowska E, Kumiega B, Bieniaszewska M, Mital A, Madry K, Torosian T, Wichary R, Rybka J, Warzocha K, Mazur G. Polish experience of lenalidomide in the treatment of lower risk myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). BMC Cancer. 2015 Jul 8;15:508. doi: 10.1186/s12885-015-1444-1. **IF 3,265**

Praca powstała jako inicjatywa habilitantki, na podstawie retrospektywnej analizy wieloośrodkowej dotyczącej zastosowania lenalidomidu w transfuzjozależnym zespole mielodysplastycznym niskiego ryzyka z delecją 5q. Wykazano znaczącą skuteczność leku (odsetek odpowiedzi 91.7% z medianą trwania odpowiedzi wynoszącą 16 miesięcy). Potwierdzono profil skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lenalidomidu w tym wskazaniu.

3. Justyna Rybka, Ewa Stefanko, Aleksandra Bogucka-Fedorczuk, **Aleksandra Butrym**, Rafał Poręba, Kazimierz Kuliczkowski, Tomasz Wróbel.: Azacitidine in outpatient treatment - single center experience
Contemp.Oncol. 2015 Vol.19 no.6; s.467-470; Pkt. MNiSW/KBN: 14.000

Badanie dotyczyło porównania efektów leczenia azacytydyną u chorych z zespołami mielodysplastycznymi oraz z ostrą białaczką mieloblastyczną zależnie od trybu podawania chemioterapii: hospitalizacja vs tryb ambulatoryjny. Analiza wykazała mniejsze odstępstwa od czasowego podawania azacytydyny w trybie ambulatoryjnym, przy zachowanym bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu do leczenia w warunkach szpitalnych.

III. Ekspresja toll-like receptorów w nowotworach hematologicznych

1. Rybka J, **Butrym A**, Wróbel T, Jaźwiec B, Bogucka-Fedorczuk A, Poręba R, Kuliczkowski K. The Expression of Toll-Like Receptors in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia.
Arch Immunol Ther Exp. 2017 Jan 12. doi: 10.1007/s00005-016-0433-7. **IF 2.464**

Ekspresja receptorów Toll-like (TLR) i ich związek z czynnikami prognostycznymi u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (PBL) pozostają niejasne. Celem pracy była ocena ekspresji receptorów TLR2, TLR4 i TLR9 i ich znaczenie jako markerów biologicznych u pacjentów z PBL. Ocenie poddano 60 pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową. Ekspresja genu TLR4 była niższa u chorych z PBL w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast ekspresja genu TLR2 była wyższa u pacjentów z B-CLL. Ekspresja TLR4 była niższa u pacjentów w zaawansowanym stadium PBL (stadium III i IV wg. Rai) niż u pacjentów z chorobą we wczesnym stadium (0-II). Ekspresja genu TLR2 była wyższa u pacjentów z zaawansowanym stadium PBL (III i IV) niż u pacjentów z chorobą we wczesnym stadium (0-II; $p < 0,05$). Receptory TLR mogą stać się potencjalnymi markerami biologicznymi u pacjentów z PBL.

2. Rybka J, **Butrym A**, Wróbel T, Jaźwiec B, Stefanko E, Dobrzyńska O, Poręba R, Kuliczkowski K. The expression of Toll-like receptors in patients with acute myeloid leukemia treated with induction chemotherapy.
Leuk Res. 2015 Mar;39(3):318-22. doi: 10.1016/j.leukres.2015.01.002. **IF 2.606**

Ekspresja receptorów toll-like (TLR) zachodzi głównie w ludzkich komórkach odpornościowych, takich jak monocyty, neutrofile, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki

T, komórki B i komórki NK. Rola receptorów TLR w patogenezie i rozwoju ostrej białaczki pozostaje niejasna. Celem badania była ocena ekspresji TLR2, TLR4 i TLR9 oraz ich znaczenia jako czynników prognostycznych u chorych na ostre białaczki poddanych chemioterapii indukcyjnej. Badano 103 pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML). Ekspresja TLR2 i TLR4 była wyższa u chorych z AML w porównaniu do zdrowych osób. Dodatkowo, była ona wyższa u pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji choroby po leczeniu. Pacjenci z wyższą ekspresją TLR2 i TLR4 charakteryzowali się znacznie krótszym przeżyciem niż chorzy z obniżoną ekspresją. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że ekspresja TLR2 i wiek pacjentów były niezależnymi czynnikami związanymi z odpowiedzią na leczenie.

3. Rybka J, **Butrym A**, Wróbel T, Jaźwiec B, Stefanko E, Dobrzyńska O, Poręba R, Kuliczkowski K. The expression of Toll-like receptors and development of severe sepsis in patients with acute myeloid leukemias after induction chemotherapy. *Med Oncol.* 2014 Dec;31(12):319. doi: 10.1007/s12032-014-0319-7. **IF 2.634**

Receptory Toll-like odgrywają ważną rolę w obronie organizmu przed drobnoustrojami. Sepsa pozostaje częstą przyczyną zgonów u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) leczonych metodą intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Ekspresję TLR i ich związek z rozwojem posocznicy u pacjentów z ostrą białaczką szpikową pozostaje niejasny. Celem badania było zbadanie związków między ekspresją TLR2, TLR4 i TLR9 oraz występowaniem posocznicy u pacjentów intensywnej chemioterapii indukcyjnej AML. Badano ekspresję genów dla receptorów: TLR2, TLR9 i TLR4. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 98 pacjentów. Zidentyfikowano 20 epizodów ciężkiej sepsy (20%). U pacjentów z gorączką neutropeniczną ekspresja TLR2 i TLR4 była istotnie wyższa u pacjentów z posocznicą niż u pacjentów bez objawów sepsy ($\Delta\text{Ct TLR2 } 0,93 \pm 0,82$ vs $0,78 \pm 0,85$ i $0,38 \pm \Delta\text{Ct TLR4 } 0,29$ vs $0,34 \pm 0,25$). Zaobserwowano, że ekspresja TLR2 i TLR4 była istotnie wyższa u pacjentów z AML i zakażeniem bakteryjnym, w porównaniu do grupy z zakażeniem grzybiczym ($\Delta\text{Ct TLR2 } 1,15 \pm 1,06$ vs $0,66 \pm 0,51$ i $\Delta\text{Ct TLR4 } 0,45 \pm 0,38$ vs $0,21 \pm 0,19$). Ekspresja receptorów TLR może być niezależnym czynnikiem wpływającym na rozwój posocznicy u pacjentów z AML po intensywnej chemioterapii indukcyjnej.

IV. Biologia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL)

1. Butrym A, Majewski M, Dietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High expression of hematopoietic cell specific Lyn substrate-1 (HS1) predicts poor survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients.

Leuk Res. 2012 Jul;36(7):876-80. **(IF 2.764)**

2. Butrym A, Majewski M, Dietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G.

High CD74 expression correlates with ZAP70 expression in B cell chronic lymphocytic leukemia patients.

Med Oncol. 2013;30(2):560. **(IF 2.058)**

W powyższych dwóch pracach habilitantka przedstawiła wyniki rozprawy doktorskiej. Badaniem objęto 90 chorych ze świeżo rozpoznaną, nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Metodą western-blott zbadano ekspresję białka HS1, odpowiedzialnego za migrację leukocytów o potencjalnym znaczeniu rokowniczym, natomiast w badaniu cytofluorometrii przepływowej oceniono ekspresję CD74. Wyniki odniesiono do znanych czynników prognostycznych, takich jak: ZAP70, CD38, stan hipermutacji genów kodujących łańcuchy ciężki immunoglobulin. Wykazano korelację pomiędzy wyższą ekspresją HS1 a stadium zaawansowania choroby, liczbą leukocytów, wartością beta-2-mikroglobuliny oraz krótszym czasem przeżycia. Wysoka ekspresja CD74 była związana z zaawansowaniem choroby oraz ekspresją ZAP70.

3. Dietczenia J, Wróbel T, Jaźwiec B, Mazur G, **Butrym A**, Poręba R, Kuliczkowski K.

Expression of bone morphogenetic proteins (BMPs) receptors in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).

Int J Lab Hematol. 2010 Dec;32(6 Pt 1):e217-21. **(IF 1.368)**

Białka morfogenetyczne kości (BMP) są wielofunkcyjnymi cytokinami, które należą do transformujących czynników wzrostu beta (TGF-beta). Regulują one proliferację, różnicowanie i apoptozę w szeregu komórek, w tym komórek krwiotwórczych. Deregulacja szlaków sygnałowych BMP została opisana w niektórych nowotworach, ale rola BMP w patologii układu krwiotwórczego pozostaje nieznana. Celem pracy było zbadanie odsetka ekspresji receptorów BMP (BMPRIA, BMPRIB i BMPRI) na limfocytach pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). W komórkach chorych na PBL odsetek ekspresji BMP RIA, BMP RIB i RII był znacząco wyższy, niż w normalnych komórkach w grupie kontrolnej. Poziom ekspresji korelował ze stadium zaawansowania choroby.

4. Justyna Dziezyczna, Tomasz Wróbel, Grzegorz Mazur, Dariusz Wołowicz, **Aleksandra Butrym**, Ewa Stefanko, Kazimierz Kuliczkowski.: Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej - doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa.

Acta Haematol.Pol. 2011 T.42 nr 2; s.251-255; Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

Praca dotyczyła stosowania bendamustyny w przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie doświadczeń ośrodka macierzystego – Kliniki Hematologii we Wrocławiu.

V. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych

1. Mazur G, **Butrym A**, Kryczek I, Dłubek D, Jaskuła E, Lange A, Kuliczkowski K, Jelen M. Decreased expression of CXCR4 chemokine receptor in bone marrow after chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphomas is a good prognostic factor.

PLoS One. 2014 May 23;9(5):e98194. **(IF 3.234)**

Publikacja, w której habilitantka jest autorem korespondencyjnym. Receptor chemokinowy CXCR4 jest obecny na prawidłowych i złośliwych limfocytach B, pochodzących od pacjentów z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi. Odgrywa istotną rolę w migracji komórek do węzłów chłonnych i szpiku kostnego. W pracy oceniono ekspresję receptora CXCR4 we krwi obwodowej i szpiku kostnym chorych na chłoniaki nieziarnicze w momencie rozpoznania i po chemioterapii (ekspresja wyrażona w jednostkach arbitralnych – AU). Nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie ekspresji CXCR4 w węzłach chłoniakowych w porównaniu do węzłów odczynowych. Zaobserwowano wysoki poziom ekspresji CXCR4 u większości pacjentów przed leczeniem w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej. Po zakończonej chemioterapii obserwowaliśmy znaczny spadek ekspresji CXCR4, co wiązało się z dobrą odpowiedzią na leczenie i 10-krotnym spadkiem ryzyka zgonu.

Spadek ekspresji CXCR4 w szpiku kostnym u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi po chemioterapii może być dobrym czynnikiem prognostycznym.

2. Mazur G, Jaskuła E, Kryczek I, Dłubek D, **Butrym A**, Wróbel T, Lange A, Kuliczkowski K. Proinflammatory chemokine gene expression influences survival of patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Folia Histochem Cytobiol. 2011;49(2):240-7. **(IF 0.807)**

Złożona sieć chemokin reguluje procesy migracji, proliferacji, chemotaksji i adhezji komórek układu odpornościowego. Chemokiny są także odpowiedzialne za promowanie przerzutów nowotworowych, w tym rozsiewu chłoniaka Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych. Celem

badania było zbadanie ekspresji genów chemokin (CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4 i CCL5) w węzłach chłonnych chłoniakowych oraz odczynowych.

Ekspresja chemokin CCL2 i CCL3 była wyższa w przypadku chłoniaków. Pacjenci z wysoką ekspresją CCL2 i CXCL10 charakteryzowali się krótszym czasem przeżycia.

3. Wróbel T, Mazur G, **Butrym A**, Jaźwiec B, Biedroń M, Wołowiec D, Kuliczkowski K.: sVEGFR3 but not VEGF-C plasma level is increased in non-Hodgkin lymphoma. Pol.J.Environ.Stud. 2006 Vol.15 no.5A; s.160-164 (**IF: 0.353**)

4. **Aleksandra Butrym**, Grzegorz Mazur, Tomasz Wróbel, Justyna Dietczenia, Kazimierz Kuliczkowski.: Zastosowanie bendamustyny w leczeniu B-komórkowych chłoniaków nieziarnicznych - doświadczenie własne
Acta Haematol.Pol. 2011 T.42 nr 2; s.295-300, Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

Praca oryginalna opisująca doświadczenie ośrodka oraz skuteczność leczenia bendamustyną w chłoniakach nieziarnicznych.

5. Mazur G, Wróbel T, Jurczak W, **Butrym A**. New trends in non-Hodgkin's lymphoma therapy. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2006;60:707-21.

Praca poglądowa opisująca najnowsze trendy terapeutyczne stosowane w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych

VI. Ostra białaczka mieloblastyczna

1. Expression of cyclin A and bone morphogenetic protein receptors and response to induction therapy in patients with acute leukemias. Dietczenia J, Wróbel T, Jaźwiec B, Mazur G, **Butrym A**, Kuliczkowski K.
Leuk Lymphoma. 2011 Dec;52(12):2336-41. (**IF 2,580**)

Białka morfogenetyczne kości (BMP) są wielofunkcyjnymi cytokinami, które należą do rodziny transformującego czynnika wzrostu β (TGF). Biorą udział w regulacji wzrostu, różnicowania i apoptozy komórek, w tym komórkach hematopoezy. Cyklina A jest białkiem regulacyjnym cyklu komórkowego, wpływającym na proliferację komórek w różnych typach nowotworów, w tym nowotworach hematologicznych. Rola BMPRIA, BMPRIB, BMPRI i cykliny A w patogenezie ostrych białaczek pozostaje niejasna. Celem niniejszego badania była ocena ekspresji receptorów BMP i cykliny A w ostrej białaczce szpikowej. Wykazano, że

większa ekspresja BMPRIA, BMPRIB, BMPRII i cykliny A jest związana z wyższym odsetkiem całkowitych odpowiedzi (CR), dłuższym całkowitym przeżyciem oraz zmniejszonym ryzykiem nawrotu choroby i mogą mieć znaczenie prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej.

2. Mazur G, Wróbel T, **Butrym A**, Kapelko-Słowik K, Poreba R, Kuliczkowski K. Increased monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1/CCL-2) serum level in acute myeloid leukemia. *Neoplasma*. 2007;54(4):285-9. (IF 1,208)

Regulacja procesu migracji komórek białaczkowych ze szpiku do krwi obwodowej nie jest dobrze poznana, wiadomo jednak, że interakcje między chemokinami i ich specyficznymi receptorami są jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za tego rodzaju migrację. Białko hemotaktyczne dla monocytów (MCP-1/CCL2) jest chemokiną, która może być zaangażowana w krążenie leukocytów. Celem badania była ocena stężenia CCL2 u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). U chorych z AML średni poziom CCL2 był istotnie wyższy niż u osób zdrowych: 365,26 +/- 5,62 pg / ml vs 265,56 +/- 5,48 pg / ml (p <0,01). Zastosowanie chemioterapii nie wpłynęło na poziom CCL2.

3. Aleksandra Butrym, Justyna Rybka, Artur Jurczyszyn, Jarosław Dybko, Donata Urbaniak-Kujda, Kazimierz Kuliczkowski, Grzegorz Mazur.: Adult acute biphenotypic leukemias: Polish single centre experience
J. Mol. Biomark. Diagn. 2015 Vol.6 no.1; art.209 [5 s.]

Ostre białaczki dwufenotypowe (OBD) charakteryzują się obecnością komórek blastycznych, na których zachodzi koekspresja antygenów typowych dla rozrostów mieloidalnych oraz wywodzących się z komórek T lub B. Publikacja dotyczy wyników analizy 24 dorosłych pacjentów z OBD leczonych w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku. Po analizie 480 chorych z ostrymi białaczkami, wyodrębniono 24 chorych z OBD, spełniających kryteria Europejskiej Grupy ds. Immunologicznej Charakterystyki Białaczek (EGIL). 22 pacjentów było leczonych konwencjonalną chemioterapią, a w dwóch przypadkach zastosowano procedurę allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego od zgodnego dawcy niespokrewionego. 50% pacjentów uzyskało całkowitą remisję po leczeniu indukcyjnym. Dziesięciu pacjentów zmarło z powodu progresji choroby (brak odpowiedzi po konwencjonalnej terapii), a w jednym przypadku wystąpił nawrót choroby po przeszczepieniu. Pacjenci z OBD cechuje gorsze rokowanie i krótsze przeżycie.

VII. Prace kazuistyczne

Habilitantka jest współautorka interesujących prac kazuistycznych, opisujących przypadki pacjentów, którzy w codziennej praktyce hematologicznej mogą stanowić wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. Część prac opublikowana w recenzowanych czasopismach ze współczynnikiem wpływu.

1. Reich A, **Butrym A**, Mazur G, Tubek S, Wąsik G, Brzezicha B, Woźniak Z. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in type 1 neurofibromatosis: a case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(2):145-9. **(IF 0.431)**
2. **Butrym A**, Prochorec-Sobieszek M, Dzietczenia J, Mazur G. Unclassifiable small B-cell lymphoma with marked plasmacytic differentiation and Mott cell formation. *Leuk Lymphoma.* 2014 Jul;55(7):1681-3. **(IF 2.891)**
3. **Butrym A**, Halon A, Bykowska K, Dzietczenia J, Mazur G. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) induced by silicone breast implants in 37-year old woman. *Thromb Res.* 2013 May;131(5):e223-5. **(IF 2.427)**
4. **Butrym A**, Olga Dobrzyńska, Monika Biedroń, Justyna Dzietczenia, Tomasz Wróbel, Mariusz Kordecki, Grzegorz Mazur.: Candida arthritis in acute myeloid leukaemia patient treated with decitabine - case report
Mikol.Lek. 2011 T.18 nr 1; s.54-56, Pkt. MNiSW/KBN: 6.000
5. Mazur G, Wróbel T, **Butrym A**, Duszyńska W, Reksa D, Szepietowski J, Ganczarski G, Kuliczkowski K: Adult acute lymphoblastic leukaemia in the course of neurofibromatosis type I - case report
Pol.J.Environ.Stud. 2006 Vol.15 no.5A; s.82-85 **(IF: 0.353)**

VIII. Inne

Na uwagę w dorobku habilitantki zasługuje interdyscyplinarna praca badawcza z pogranicza kardiologii i hematologii, dotycząca niedoborów żelaza u chorych z chorobą wieńcową, pt.:

Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease.

Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, **Butrym A**, Kalicinska E, Rybinska I, Skiba J, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Banasiak W, Cleland JG, Ponikowski P.
Int J Cardiol. 2015 Mar 1;182:517-22. **(IF 4,638)**

Niedobór żelaza (ID) może być ważną, współistniejącą chorobą, komplikującą przebieg chorób sercowo-naczyniowych. W pracy badano zależność między wynikami badań krwi, dotyczącymi gospodarki żelazowej oraz analizą systemowych zasobów żelaza w organizmie, ocenianych na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Cechy niedoborów żelaza w badaniu szpiku kostnego stwierdzono u 31 (48%) chorych z chorobą wieńcową, nie wykazano ich natomiast u osób zdrowych z grupy kontrolnej ($p < 0,01$). Wśród pacjentów z chorobą wieńcową, cechy niedoboru żelaza były obecne w 10 z 16 (63%) przypadków chorych z niedokrwistością wyrażoną w badaniach laboratoryjnych i w 21 z 49 (43%) bez niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych ($p = 0,17$). Najbardziej istotne ze szpikowymi niedoborami żelaza korelował poziom rozpuszczalnego receptora transferynowego.

c) udział czynny w konferencjach, zjazdach i kongresach

Jestem autorem licznych doniesień (w formie prezentacji ustnych oraz plakatowych) na międzynarodowych oraz krajowych kongresach naukowych:

- 34 streszczeń na międzynarodowych konferencjach naukowych, m. in.: Amerykańskiego Towarzystwa hematologicznego (American Society of Haematology), Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (European Hematology Association)
- 8 streszczeń na krajowych konferencjach naukowych – w tym m. in. organizowanych co 4 lata Zjazdach Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

Wystąpienia ustne:

- 1) IV Konferencja Edukacyjna Czasopisma Hematologia – Aktualne Wytyczne diagnostyczno-lecznicze – 28-30 czerwca 2013 – Sopot: „Pacjent z MDS niższego ryzyka z delecją 5q leczony Lenalidomidem”
- 2) I Międzynarodowa Konferencja Szkoleniowa PTHiT – Hematologia Kliniczna i Doświadczalna (16-18 kwietnia 2014, Kazimierz Dolny): „Doświadczenia polskich ośrodków hematologicznych w zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS) niskiego ryzyka z delecją 5q – analiza retrospektywna”.

- 3) Konferencja Hematologia i Hemostaza – 20 kwietnia 2015 – Warszawa: „Leczenie pacjentów z zespołem mielodysplastycznym niższego ryzyka”
- 4) V Śląskie Debaty Hematologiczne 27-28 listopada 2015, Chorzów: „Znaczenie nowych leków dla wyników leczenia mielodysplazji szpiku”
- 5) 10th East-West Immunogenetics Conference (EWIC) Wrocław 2016 April 21-23, 2016: „Genetic and molecular factors and their role in response to therapy in selected hematological malignancies”.
- 6) VI Śląskie Debaty Hematologiczne 25-26 listopada 2016, Chorzów: „Leczenie wspomagające w neutropenii”
- 7) VI Śląskie Debaty Hematologiczne 25-26 listopada 2016, Chorzów: „Nabyte niedobory odporności”

Prezentacje plakatu – pierwszy autor:

- 1) **Aleksandra Butrym**, Mirosław Majewski, Justyna Dietczenia, Tomasz Wróbel, Kazimierz Kulickowski, Grzegorz Mazur.: High expression of haematopoietic cell specific lyn substrate-1 (HS1) predicts survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2011 Vol.118 no.21; s.1230 poz.2853 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Diego, California, December 10-13, 2011
- 2) **Aleksandra Butrym**, P. Lacina, Justyna Rybka, Grzegorz Mazur, K. Bogunia-Kubik.: Polymorphisms within IRF4 encoding gene and its significance for patients with multiple myeloma Clin.Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Vol.15 suppl.3; s.e94 poz.PO-022 15th International Myeloma Workshop. Rome (Italy), September 23-26, 2015.
- 3) **Aleksandra Butrym**, Justyna Rybka, P. Lacina, K. Gembura, Diana Frontkiewicz, Tomasz Wróbel, K. Bogunia-Kubik, Grzegorz Mazur.: Polymorphisms within the cereblon and beta-catenin encoding genes in patients with multiple myeloma Haematologica 2015 Vol.100 suppl.1; s.248-249 poz.P641.20th Congress of the European Hematology Association. Vienna (Austria), June 11-14, 2015.
- 4) **Aleksandra Butrym**, Piotr Łacina, Justyna Rybka, Diana Frontkiewicz, Katarzyna Bogunia-Kubik, Grzegorz Mazur.: Genetic variation of the gene coding for micro-RNA 204 is a risk factor in acute myeloid leukaemia . HLA 2016 Vol.87 no.4; s.234 poz.O80. 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Kos Island (Greece), May 11-14, 2016.

Jestem autorem doniesień na następujących konferencjach międzynarodowych:

- 13th Congress of the European Hematology Association. Copenhagen (Denmark), June 12-15, 2008
- 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Orlando, Florida, December 4-7, 2010.
- 15th Congress of the European Hematology Association, Barcelona (Spain), June 10-13, 2010.
- 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Diego, California, December 10-13, 2011.
- 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Atlanta, GA, December 8-11, 2012.
- 17th Congress of the European Hematology Association. Amsterdam (The Netherlands), June 14-17, 2012.
- 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology. New Orleans, LA, December 7-10, 2013. Abstracts
- 18th Congress of the European Hematology Association. Stockholm (Sweden), June 13-16, 2013.
- 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano (Switzerland), June 19-22, 2013.
- The American College of Cardiology 62nd Annual Scientific Session & Expo. San Francisco, March 9-11, 2013
- 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Francisco, CA, December 6-9, 2014.
- 19th Congress of the European Hematology Association. Milan (Italy), June 12-15, 2014.
- 15th International Myeloma Workshop. Rome (Italy), September 23-26, 2015.
- 20th Congress of the European Hematology Association. Vienna (Austria), June 11-14, 2015.
- 13th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS). Washington, DC (USA), 29 April - 2 May 2015.
- 10th East-West Immunogenetics Conference (EWIC), Wrocław 2016, April 21-23.2016
- 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Kos Island (Greece), May 11-14, 2016.

d) Recenzje w czasopismach naukowych

Wielokrotnie recenzowałam artykuły do czasopism o zasięgu międzynarodowym i krajowym, między innymi w:

- JAMA (IF 35.289)
- Blood (IF 11.841)
- Oncotarget (IF 5.008)
- American Journal of Hematology (IF 5.0)
- Leukemia and Lymphoma (IF 3.093)
- Tumor Biology (IF 2.926)
- Leukemia Research (IF 2.606)
- Medical Oncology (IF 2.486)
- International Journal of Hematology (IF 1.846)
- Translational Cancer Research (IF 1.757)
- Oncology Letters (IF 1.554)
- Advances in Clinical and Experimental Medicine (IF 1.127)

e) Kierowanie lub udział w projektach badawczych

1) Projekt badawczy młodych naukowców Pbmnl40 – kierownik projektu:

- Ekspresja wybranych microRNA w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej (2013-2016)

2) Projekty w ramach badań własnych uczelni

- Projekt badawczy: „*Wpływ leczenia cytostatycznego na poziom wybranych microRNA w nowotworach hematologicznych.*” – projekt badań własnych Uczelni – działalność statutowa – główny wykonawca (2010-2012)
- Projekt badawczy: Ekspresja HS1 i CD74 w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej” – projekt badań własnych Uczelni, główny wykonawca (2006-2009)

3) *Współpraca z Międzynarodowym Konsorcjum Szpiczakowym IMMEnSE – The International Multiple Myeloma rESEarch (IMMEnSE) consortium: Niemcy Heidelberg (2014- obecnie).*

Na bazie współpracy powstała publikacja opublikowana w International Journal of Cancer (**IF 5.531**), dotycząca wpływu polimorfizmu microRNA na ryzyko szpiczaka plazmocytowego („Identification of miRSNPs associated with the risk of multiple myeloma”). Kolejna praca pt. "Exome sequencing identifies germline mutations in DIS3 in familial multiple myeloma" jest w fazie publikacji.

4) *Współpraca z ośrodkami hematologicznymi w Polsce i za granicą*

Habilitantka bierze aktywny udział w badawczych projektach wielośrodkowych w Polsce, prowadzonych we współpracy z :

- Stowarzyszeniem Polskiej Grupy ds. Leczenia Ostrych Białaczek Dorosłych (PALG):

Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly AML patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial.

Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, Budziszewska BK, Sulek K, Wawrzyniak E, Czemerska M, Zwolinska M, Golos A, Holowiecka-Goral A, Kyrzcz-Krzemien S, Piszcz J, Kloczko J, Mordak-Domagala M, Lange A, Razny M, Madry K, Wiktor-Jedrzejczak W, Grosicki S, **Butrym A**, Kuliczkowski K, Warzocha K, Holowiecki J, Giebel S, Szydło R, Wierzbowska A. *Am J Hematol.* 2017 Jan 19. doi: 10.1002/ajh.24654. (**IF 5.0**)

- Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)

Współbadacz w wielośrodkowym badaniu randomizowanym – projekt aktywny, w trakcie realizacji

Immunochemioterapia R-CVP lub R-CHOP w indukcji remisji chłoniaków przewlekłych oraz rituximab w leczeniu podtrzymującym

- Polskiej Grupy Szpiczakowej:

Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients--Report of the Polish Myeloma Group.

Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, **Butrym A**, Legieć W, Hus M, Dmoszyńska A, Stella-Hołowiecka B, Zaucha JM, Januszczyk J, Rymko M, Torosian T, Charliński G, Lech-Marańda

E, Malenda A, Jurczyszyn A, Urbańska-Ryś H, Druzd-Sitek A, Błońska D, Urbanowicz A, Hołojda J, Pogrzeba J, Rzepecki P, Hałka J, Subocz E, Becht R, Zdziarska B, Dytfeld D, Nowicki A, Bołkun Ł, Kłoczko J, Knopińska-Posłuszny W, Zubkiewicz-Kucharska A, Kuliczkowski K

Leuk Res. 2016 Jan;40:90-9. doi: 10.1016/j.leukres.2015.11.005. (IF 2.606)

- Międzynarodowy projekt badawczy dotyczący zajęcia centralnego układu nerwowego w przebiegu szpiczaka plazmocytowego, koordynowanego przez Ośrodek Krakowski:

Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice.

Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, Crusoe E, Silva Dias AL, Vij R, Fiala MA, Caers J, Rasche L, Nooka AK, Lonial S, Vesole DH, Philip S, Gangatharan S, Druzd-Sitek A, Walewski J, Corso A, Cocito F, Vekemans MC, Atilla E, Beksac M, Leleu X, Davila J, Badros A, Aneja E, Abildgaard N, Kastritis E, Fantl D, Schutz N, Pika T, **Butrym A**, Olszewska-Szopa M, Usnarska-Zubkiewicz L, Usmani SZ, Nahi H, Chim CS, Shustik C, Madry K, Lentzsch S, Swiderska A, Helbig G, Guzicka-Kazimierzczak R, Lendvai N, Waage A, Andersen KT, Murakami H, Zweegman S, Castillo JJ.

Am J Hematol. 2016 Jun;91(6):575-80. doi: 10.1002/ajh.24351. (IF 5.0)

- Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia bendamustyną w chłoniakach niezaiarnicznych i przewlekłej białaczce limfocytowej. Projekt koordynowany przez Ośrodek Lubelski

Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis.

Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, **Butrym A**, Dietczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrz-Krzemien S, Poplaska L, Walewski J, Dmoszynska A.

Chemotherapy. 2013;59(4):280-9. doi: 10.1159/000357468. (IF 1.554)

- Wieloośrodkowa analiza dotycząca zastosowaniu gemcytabiny w leczeniu chłoniaków niezaiarnicznych i chłoniaka Hodgkina:

Gemcitabine-Based Treatment in Poor-Prognosis Patients with Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma--a Multicenter Polish Experience.

Rybka J, Jurczak W, Giza A, Paszkiewicz-Kozik E, Kumiega B, Drozd-Sokołowska J, **Butrym A**, Kuliczkowski K, Wróbel T.

Adv Clin Exp Med. 2015 Sep-Oct;24(5):783-9. (IF 1.127)

6. Staże zagraniczne

- Center of Molecular Biology and Gene Therapy, the Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Czechy – warsztaty doskonalące techniki molekularne, mające zastosowanie w badaniach nad przewlekłą białaczką limfocytową – czerwiec 2010
- Trzymiesięczne stypendium na Uniwersytecie „La Sapienza” w Rzymie (Włochy) – Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, kierownik: prof. Robin Foa. Pracownia genomiki – Badanie profilu ekspresji genowej z zastosowaniem mikromacierzy – lipiec-wrzesień 2010
- Studia w ramach programu Socrates/Erasmus – Università degli Studi di Perugia, Perugia, Włochy – rok 2002-2003

7. Dydaktyka

Od 2006 roku prowadziłam zajęcia dydaktyczne ze studentami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W latach 2006-2011 były to ćwiczenia i zajęcia seminaryjne w ramach chorób wewnętrznych – hematologii ze studentami V Wydziału Lekarskiego oraz studentami English Division. Prowadziłam ćwiczenia i wykłady z immunologii klinicznej studentów III roku Wydziału Lekarskiego, English Division oraz Lekarsko-Stomatologicznego. Od 2012 jestem pracownikiem naukowo-dydaktycznym w Katedrze i Zakładzie Fizjologii, gdzie do chwili obecnej prowadzę ćwiczenia i wykłady z fizjologii dla studentów I i II roku Wydziału Lekarskiego, English Division, II roku Wydziału Stomatologii, I roku Fizjoterapii oraz studentów Dietetyki i Pielęgniarstwa.

Jestem promotorem pomocniczym pracy doktorskiej mgr biotechnologii, Katarzyny Gębury (planowana data obrony – czerwiec 2017), przygotowującej rozprawę doktorską pt.: „Znaczenie ekspresji i polimorfizmu genu kodującego receptor dla czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (*CSF3R*) w przeszczepieniu komórek mobilizowanych ze szpiku do krwi obwodowej” w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

W latach 2010-2012 byłam opiekunem V roku studentów English Division, odpowiadając za organizację i planowanie zajęć. Za pracę dydaktyczną otrzymałam w 2012 roku nagrodę indywidualną JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przez dwa lata prowadziłam w Katedrze Fizjologii zajęcia dydaktyczne dla najmłodszych, dotyczące krwi i układu krwiotwórczego w ramach Uniwersytetu Dzieci.

Kilkakrotnie prowadziłam kursy dla pielęgniarek chcących specjalizować się w onkohematologii. Moje wykłady obejmowały tematykę schorzeń układu krwiotwórczego, nowotworów hematologicznych i opieki pielęgniarskiej w tych jednostkach chorobowych. Byłam organizatorem i wykładowcą warsztatów i wykładów dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i lekarzy rodzinnych. Ich tematyka obejmowała diagnostykę i leczenie niedokrwistości, zespołów mielodysplastycznych oraz chłoniaków (Wrocław 2015, Katowice 2015, Wrocław 2016)

Byłam wykładowcą w ramach szkoleń i wykładów dla lekarzy internistów oraz hematologów, organizowanych przez regionalne oddziały Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Towarzystwo Internistów Polskich (Wrocław 2013, Katowice 2016, Rzeszów 2016, Kraków 2016).

W roku 2015 uczestniczyłam jako wykładowca w Śląskich Debatach Hematologicznych w Chorzowie, omawiając problematykę zespołów mielodysplastycznych niskiego ryzyka. W 2016, również uczestnicząc w Śląskich Debatach Hematologicznych jako wykładowca, przybliżałam tematykę neutropenii i nabytych niedoborów odporności.

Wielokrotnie prowadziłam też szkolenia i warsztaty edukacyjne dla pacjentów z chorobami nowotworowymi krwi. Jestem autorką trzech poradników dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym: „Szpiczak mnogi – poradnik pacjenta”, „Choroba kostna w szpiczaku”, „Badania krwi w szpiczaku plazmocytowym”.

8. Działalność organizacyjna

W latach 2003-2007 byłam współorganizatorem, a następnie przewodniczącą studenckiego koła naukowego Hematoonkologii działającego przy Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu.

W roku 2009 byłam współorganizatorem XXIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów we Wrocławiu.

W latach 2010-2012 pełniłam funkcję opiekuna V roku studentów English Division, zajmującym się organizacją i planowaniem zajęć dydaktycznych studentów anglojęzycznych na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Od 2010 do 2016 roku byłam vice-przewodniczącą Klubu Młodego Hematologa (KMH) – sekcji młodych hematologów działającej przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów. Klub był inicjatywą młodych lekarzy i naukowców zainteresowanych hematologią. W ramach KMH zorganizowałam wielośrodkowe badanie retrospektywne dotyczące skuteczności leczenia lenalidomidem zespołów mielodysplastycznych niskiego ryzyka z obecnością delecji 5q. Praca ta została opublikowana w czasopiśmie BMC Cancer w 2015 roku.

Przez cały okres pracy w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku byłam współbadaczem i koordynatorem wielu badań klinicznych III fazy (m. in.: dotyczących ostrej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz indolentnych i agresywnych chłoniaków nieziarnicznych). Dzięki tej aktywności miałam możliwość poznawania i zdobywania doświadczenia w stosowaniu najnowszych leków w ramach prób klinicznych. Dodatkowo nabyłam umiejętności pracy w międzynarodowych zespołach badawczych.

Byłam członkiem komitetu organizacyjnego konferencji naukowej: „Nowotwory hematologiczne wysokiego ryzyka”, która odbyła się we Wrocławiu w dniach 10-11 kwietnia 2015. W czerwcu 2016 roku byłam współorganizatorem i wykładowcą warsztatów hematologicznych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz lekarzy rodzinnych.

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

9. Wyróżnienia i nagrody

- Indywidualna Nagroda Naukowa I stopnia JM Rektora - 2016
- Nagroda Zespołowa JM Rektora - rok 2015
- Indywidualna Nagroda Naukowa I Stopnia JM Rektora - 2014
- Indywidualna Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - cykl prac "Postępy w diagnostyce i leczeniu rozrostów limfo- i mieloproliferacyjnych" – 2013
- Nagroda zespołowa za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej - cykl publikacji "Postępy w diagnostyce i terapii oraz możliwości leczenia wspomagającego u chorych na chłoniaki" – 2012
- Indywidualna Nagroda Dydaktyczna JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - 2012
- Nagroda JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za cykl publikacji "Diagnostyka i leczenie rozrostów limfoproliferacyjnych" - 2011
- Stypendium im. E. Niedźwirskiego - 2010 – wyjazd stypendialny na Uniwersytet La Sapienza w Rzymie
- Stypendium Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia naukowe (2004-2005)
- X Ogólnopolska Konferencja Studenckich Kół Naukowych AM we Wrocławiu, 2005: Praca wyróżniona: Ostra białaczka limfoblastyczna dorosłych w przebiegu neurofibromatozy typu I.
- Ogólnopolski Kongres Młodych Medyków – Warszawa 2005: Wyróżnienie oraz Nagroda Wiceprezesa Zarządu Głównego Towarzystwa Internistów Polskich za pracę: Ekspresja receptora CXCR4 (CD184) w węzłach chłonnych chłoniaków B-komórkowych i T-komórkowych oraz w limfatycznej tkance odczynowej.
- Wyróżnienie za pracę: Aktywność układu oksydoredukcyjnego u pacjentów z nawrotową postacią szpiczaka mnogiego (MM) leczonych trójtlenkiem arsenu (ATO) oraz ocena skuteczności i tolerancji leczenia

- Ogólnopolski Kongres Naukowy Młodych Medyków - Warszawa 2004: Pierwsza nagroda za pracę: Późne powikłania w układzie oddechowym jako problem kliniczny u dzieci po allogeniczej transplantacji komórek hematopoetycznych
- 12 Międzynarodowa Studencka Konferencja Naukowa, Gdańsk 2004: Pierwsza nagroda za pracę: Prevalence and clinical outcome of Polyoma BK virus (BKV) and adenovirus (ADV) infection in children and adolescents after allogenic hematopoietic cell transplantation (alloHCT).

Aleksandre Butyagin