


**Autoreferat**

**Alina Jankowska-Konsur**

**Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii**

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

**Ul. Chałubińskiego 1; 50-368 Wrocław**



1

**I. Imię i nazwisko**

Alina Jankowska-Konsur

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

***dyplom lekarza- 2000***

Wydział Lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Dyplom nr 16254 z dnia 30.06.2000.

***Doktor nauk medycznych 28.04.2006***

Dyplom nr 28/2006/WLKP

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna we Wrocławiu,  
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF), receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz cytokin TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  w polipach nosa”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Lucyna Pośpiech

***Tytuł specjalisty w dziedzinie dermatologii i wenerologii- 2010***

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom nr 0707/ 2010.2/17 z dnia 27.10.2010

Kierownik specjalizacji: dr n.med. Anita Hryniewicz-Gwóźdź

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

01.11.2001 -30.09.2004	asystent	Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu
01.10.2004-30.09.2011	asystent	Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu
01.10.2011-obecnie	adiunkt	Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu

**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. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego**

**„Analiza ekspresji wybranych markerów diagnostycznych i prognostycznych oraz czynników angiogenezy i limfangiogenezy w ziarniniaku grzybiastym”.**

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

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 5 prac oryginalnych, 1 pracy pogładowej o łącznej punktacji **13,73 IF, 155,0 MNiSW/KBN.**

1. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Adam Reich, Jędrzej Grzegorzółka, Joanna Maj, Piotr Dzięgiel.: Expression of MCM-3 and MCM-7 in primary cutaneous T-cell lymphomas.

**Anticancer Res. 2015 Vol.35 no.11; s.6017-6026**

**IF: 1.895, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*

2. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Adam Reich, Jędrzej Grzegorzółka, Andrzej Bieniek, Piotr Dzięgiel.: Expression of SATB1, MTI/II and Ki-67 in mycosis fungoides.

**Anticancer Res. 2016 Vol.36 no.1; s.189-197**

**IF: 1.895, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 75%.*



3. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Adam Reich, Aleksandra Piotrowska, Agnieszka Gomulkiewicz, Mateusz Olbromski, Marzenna Podhorska-Okołów, Piotr Dzięgiel, Jacek Szepietowski. Expression of SOX18 in Mycosis Fungoides.  
**Acta Derm Venereol. 2016 May 27. doi: 10.2340/00015555-2466**  
**IF: 3.638, Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 60%.*
4. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Jędrzej Grzegorzóka, Aleksandra Piotrowska, Agnieszka Gomulkiewicz, Natalia Glatzel-Plucinska, Adam Reich, Marzenna Podhorska-Okołów, Piotr Dzięgiel, Jacek Szepietowski. Podoplanin Expression Correlates with Disease Progression in Mycosis Fungoides.  
**Acta Derm Venereol. 2016 Aug 22. doi: 10.2340/00015555-2517.**  
**IF: 3.638, Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 55%.*
5. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Jędrzej Grzegorzóka, Aleksandra Piotrowska, Agnieszka Gomulkiewicz, Natalia Glatzel-Plucinska, Mateusz Olbromski, Marzenna Podhorska-Okołów, Jacek C. Szepietowski, Piotr Dzięgiel: Expression of CD31 in Mycosis Fungoides.  
**Anticancer Research 36: 4575-4582 (2016) doi:10.21873/anticancer.11006;**  
**IF: 1.895, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**  
*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału do badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 55%.*
6. **Alina Jankowska-Konsur**, Christopher Kobierzycki, Piotr Dzięgiel.: Angiogeneza i limfangiogeneza w pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych  
Post.Hig.Med.Dośw.(online) 2015 Vol.69; s.1205-1213.  
**IF: 0.769, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 85%.*

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

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy analizy ekspresji wybranych markerów diagnostycznych i prognostycznych oraz angiogenezy i limfangiogenezy w ziarniniaku grzybiastym. Obejmuje on pracę pogładową i wyniki prac badawczych. Wszystkie publikacje w cyklu są wynikiem prac w ramach grantu własnego Narodowego Centrum Nauki (NCN), pt. „Ocena angiogenezy i limfangiogenezy oraz ekspresji receptorów angiotensyny II typu 1 i 2 (ATR1R i ATR2R) u chorych z ziarniniakiem grzybiastym” (nr grantu 2011/01/B/NZ4/01052). Autorka cyklu habilitacyjnego jest kierownikiem tego projektu. Badania w ramach projektu były wykonywane przy współpracy z Katedrą i Zakładem Histologii i Embriologii UM we Wrocławiu.

Materiał do badań immunohistochemicznych (IHC) przeprowadzonych we wszystkich pracach cyklu pochodził z archiwum Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu z lat 1994-2015r. i został uzyskany w trakcie biopsji diagnostycznej pacjentów. Tkanka świeża do badań molekularnych (ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym real-time Polymerase Chain Reaction, real-time PCR oraz Western blot, WB) pobierana była od nowo diagnozowanych pacjentów Kliniki Dermatologii. Grupę kontrolną stanowili pacjenci z przewlekłymi stanami zapalnymi skóry (liszaj płaski, wyprysk rozsiany). Wykorzystanie jako kontroli skóry zmienionej zapalnie, a nie zdrowej, miało na celu zróżnicowanie łagodnego, przewlekłego stanu zapalnego z procesem złośliwym.

Ziarniniak grzybiasty (Mycosis Fungoides, MF) jest najczęstszym chłoniakiem pierwotnie skórny, stanowiącym niespełna 50% wszystkich rozrostów tej grupy. MF wywodzi się z komórek T pomocniczych o fenotypie CD4+CD45R0+ i charakteryzuje się stopniową ewolucją wykwitów skórnych od zmian rumieniowych, przez naciekowe blaszki po guzy. W rzadkich przypadkach rozwija się erythrodermia (uogólniony rumień obejmujący ponad 90% powierzchni ciała). Choroba ma charakter przewlekły i często wieloletni przebieg z coraz krótszymi okresami remisji po leczeniu. W części przypadków dochodzi do rozsiewu komórek





nowotworowych do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych, co znacząco wpływa na przebieg choroby. Klasyczną progresję choroby ilustruje klasyfikacja TNMB (T-tumor (zmiany skórne); N-nodes (węzły chłonne), M-metastases (przerzuty), B-blood (krew). Szczególną wagę przywiązuje się w niej do obrazu klinicznego skóry (stadium T), gdzie T1 oznacza plamy i zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni ciała, T2 – plamy i zmiany naciekowe zajmujące 10% powierzchni ciała i więcej, T3 – guz, T4 – zajęcie powyżej 90% powierzchni ciała). Klasyfikacja TNMB umożliwia zaszeregowanie danego chorego według stopnia zaawansowania (stadia wczesne IA-IIA; stadia późne IIB-IVB) co ma istotne znaczenie zarówno dla wyboru terapii jak i prognostyczne. We wczesnych stadiach choroby rokowanie jest bardzo dobre, a pięcioletnie przeżycie sięga 95-100%, podczas gdy w stadiach zaawansowanych: IIB (T3 – obecność guzów) III (erythroderma) i IV (IVA – zajęcie węzłów chłonnych; IVB – obecność przerzutów odległych) średni czas przeżycia wynosi od 2,5 do 5 lat.

Mimo postępów w diagnostyce, wczesne rozpoznanie MF jest trudne w związku z niespecyficznym obrazem klinicznym zmian skórnych, które mogą imitować wykwity o charakterze wyprysku kontaktowego lub rozsianego, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy zwykłej, liszaja płaskiego i świerzbu. Dodatkowo, obraz histologiczny zmian wczesnych charakteryzuje się przewagą niespecyficznych komórek stanu zapalnego i obecnością niewielkiej liczby komórek atypowych, co może sugerować diagnozę przewlekłego stanu zapalnego skóry. W ostatnich latach skonstruowano algorytm ułatwiający prawidłowe rozpoznanie wczesnych postaci MF, jednak istnieje potrzeba dalszych badań nad markerami o znaczeniu diagnostycznym i prognostycznym. W omawianym cyklu prac oceniano znaczenie diagnostyczne i prognostyczne czynników proliferacji (Ki-67, białka licencjonujące replikację MCM-3 – MCM-7 (minichromosome maintenance proteins), białka organizującego genom SATB1 oraz metalotionein I i II (MTI/II), niskocząsteczkowych białek zawierających liczne reszty cysteinowe. Zbadaliśmy także znaczenie procesów angiogenezy i limfangiogenezy w ziarniniaku grzybiastym.

Ad 1).

W pierwszej pracy omawianego cyklu pt.: „*Expression of MCM-3 and MCM-7 in primary cutaneous T-cell lymphomas*”. przeprowadzono analizę ekspresji białek Ki-67, MCM-3 i MCM-7 metodą IHC na dużej grupie pacjentów obejmującej 90 chorych z MF oraz 21 pacjentów z innymi postaciami pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych (Primary cutaneous T-cell lymphomas, CTCL).





Ki-67 jest niehistonowym antygenem jądrowym, od dwóch dekad rutynowo wykorzystywanym jako marker aktywności proliferacyjnej w różnych rozrostach nowotworowych. Ulega ekspresji w fazie G1, S, G2 oraz w czasie mitozy. Ostatnie badania wskazują na rolę omawianego antygeny w organizacji heterochromatyny po wyjściu komórki z fazy G0.

W ostatnich latach w diagnostyce nowotworów wykorzystywane są także inne markery proliferacji komórkowej, do których należą między innymi białka licencjonujące replikację MCM (minichromosome maintenance proteins). Białka MCM stanowią rodzinę ośmiu bardzo konserwatywnych, homogennych białek (MCM2-9), występujących u wszystkich organizmów eukariotycznych. MCM biorą udział w zapoczątkowaniu syntezy DNA oraz w zapobieganiu powtórnej replikacji materiału genetycznego w tym samym cyklu komórkowym. We wczesnej fazie G1 białka MCM2-7 tworzą stabilne heksamery, których poszczególne składowe pełnią odmienne funkcje (aktywność helikazy, ułatwianie redepozycji białek histonowych w trakcie syntezy DNA, zapobieganie rozpoczęciu fazy S po modyfikacji potranslacyjnej). Ekspresja białek MCM jest obserwowana w trakcie całego cyklu komórkowego, spada natomiast w czasie różnicowania lub spoczynku. Wyniki ostatnich badań wskazują na potencjalne znaczenie diagnostyczne i rokownicze omawianych białek w ocenie zmian nowotworowych.

Jak dotąd, opublikowano nieliczne raporty dotyczące diagnostycznego i prognostycznego znaczenia ekspresji Ki-67 i MCM w MF. Celem omawianej pracy było więc określenie potencjalnej wartości prognostycznej i diagnostycznej białek MCM w MF, jak również porównanie ekspresji tych białek z lepiej poznanym markerem proliferacyjnym, jakim jest Ki-67.

Ekspresję Ki-67 obserwowano w 84,44% przypadków MF, 80,95% innych CTCL oraz 73,68% grupy kontrolnej. Średnia ekspresja Ki-67 w grupie MF, innych CTCL oraz kontrolnej wynosiła odpowiednio 9% (0-82%), 29% (0-98%) oraz 5% (0-95%) i była znacząco wyższa w grupie innych CTCL w porównaniu do MF i grupy kontrolnej ( $p < 0,001$  dla obu porównań).

Analizując ekspresję jądrową MCM-3 stwierdzono pozytywny wynik barwienia w 88,5% przypadków MF, 86,6% innych CTCL i 77,8% grupy kontrolnej. Średnia ekspresja MCM-3 była znacząco wyższa w grupie innych CTCL (17%; 0-99%) niż w grupie MF (13%; 0-91%) i kontroli (5%, 0-18%); (odpowiednio  $p = 0,02$  i  $p < 0,001$ ). Porównując poziom ekspresji MCM-3 w MF i przewlekłych stanach zapalnych skóry nie stwierdzono istotności statystycznej ( $p = 0,1$ ), jednak zaobserwowano znacząco wyższą ekspresję badanego czynnika w grupie zaawansowanych MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ).





Ekspresja jądrowa MCM-7 obserwowana była w 77% przypadków MF, 73,33% innych CTCL i 55,55% grupy kontrolnej. Średnia ekspresja omawianego markera dla badanych grup, obejmujących MF, inne CTCL i kontrolę wynosiła odpowiednio 6% (0-89%), 13% (0-93%), 1,5% (0-17%) i była znacząco wyższa w grupie innych CTCL w porównaniu do grupy MF i kontroli (odpowiednio  $p=0,02$  i  $p<0,01$ ). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą MF a kontrolą ( $p=0,26$ ), jednak różnicę taką zaobserwowano porównując grupę zaawansowanych MF i grupę kontrolną ( $p=0,02$ ).

Analizując ekspresję badanych markerów we wczesnym (stadium IA-IIA) i zaawansowanym (stadium IIB-IVB) okresie choroby stwierdziliśmy znacząco wyższą ekspresję Ki-67 i MCM-3 w grupie zaawansowanej ( $p<0,01$  dla obu porównań), nie stwierdzono natomiast takiej zależności dla MCM-7. Zaobserwowaliśmy także znacząco wyższą ekspresję MCM-3 u chorych z zajęciem węzłów chłonnych i /lub przerzutami odległymi w porównaniu do przypadków choroby ograniczonych wyłącznie do skóry. Analizując krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meyera wykazaliśmy, że grupa pacjentów z wysoką aktywnością proliferacyjną ( $Ki-67\% \leq 10$ ;  $p=0,02$ ) charakteryzowała się znacząco krótszym czasem przeżycia. Podobne tendencje obserwowano analizując poziom ekspresji MCM-3, jedna obserwacja ta nie osiągnęła istotności statystycznej ( $p=0,06$ ).

Na kolejnym etapie analizy porównaliśmy także wzajemne korelacje między badanymi markerami proliferacji i wykazaliśmy dodatnią korelację między ekspresją Ki-67 i MCM-3; Ki-67 i MCM-7 oraz MCM-3 i MCM-7 zarówno w grupie MF (odpowiednio:  $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,84$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ), jak i w grupie innych CTCL ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,87$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ).

Podsumowując, w omawianej pracy nie stwierdziliśmy istotnych różnic w ekspresji markerów proliferacji Ki-67, MCM-3 i MCM-7 między MF a skórą zmienioną zapalnie. Porównując jednak ekspresję omawianych czynników w zależności od stopnia zaawansowania choroby wykazaliśmy znacząco wyższy poziom ekspresji wszystkich czynników w grupie zaawansowanych MF w porównaniu do grupy kontrolnej, oraz wzrost ekspresji Ki-67 i MCM-3 w grupie zaawansowanych MF w porównaniu do postaci wczesnych tej choroby. Nasze wyniki są zbieżne z obserwacjami innych autorów (Gamblicher i wsp., Dummer i wsp.), którzy wykazali istotne różnice ekspresji Ki-67 i MCM-3 w zależności od stopnia zaawansowania MF, nie stwierdzili natomiast znaczących różnic w ekspresji Ki-67 między MF a przewlekłym stanem zapalnym skóry. W pracy udokumentowaliśmy silną dodatnią korelację między poziomem ekspresji Ki-67, MCM-3 i MCM7 w MF, jednak zauważyliśmy różnice w ekspresji



wszystkich badanych czynników, które mogą świadczyć o odmiennej roli omawianych białek w trakcie cyklu komórkowego. Warto także podkreślić, że wyniki naszych badań wskazują, że Ki-67 i MCM-3 są wiarygodnymi markerami stopnia zaawansowania MF i mają znaczenie prognostyczne dla przebiegu choroby. Dodatkowo, MCM-3 jest czynnikiem prognostycznym rozsiewu procesu nowotworowego poza skórę.

Ad 2).

Metalotioneiny I i II (MTI i MTII) należą do rodziny wysoko konserwatywnych białek o niskiej masie cząsteczkowej. Dzięki zdolności do wiązania metali, białka te pełnią wiele funkcji w takich procesach, jak homeostaza miedzi i cynku, regulacja aktywności metaloenzymów i czynników transkrypcyjnych. MTI/II aktywują onkogeny, mitogenne i proangiogenne czynniki wzrostu i są zaangażowane w wiele procesów komórkowych, takich jak angiogeneza, proliferacja komórkowa i różnicowanie, a także oporność na apoptozę. Wiele danych wskazuje na rolę MTI/II w procesach rozrostowych, zarówno w nowotworach litych (rak piersi, rak prostaty), jak i w rozrostach limforetikularnych (rozlany chłoniak z dużych komórek B, chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego), jednak nie opublikowano dotychczas badań dotyczących ekspresji MT I/II w MF.

Białko SATB1 (special AT-rich sequence-binding protein 1) należy do białek organizujących genom. Dzięki trójwymiarowej strukturze modeluje chromatynę, a wiążąc specjalne sekwencje DNA reguluje ekspresję ponad 1000 genów, w tym genów odpowiedzialnych za procesy nowotworzenia. Zaburzenia ekspresji SATB1 w procesach nowotworowych udokumentowano w licznych pracach, jednak jedynie pojedyncze doniesienia sugerują rolę SATB1 w MF.

Biorąc pod uwagę powyższe dane w drugiej pracy cyklu pt.: „*Expression of SATB1, MTI/II and Ki-67 in mycosis fungoides*” podjęliśmy się analizy ekspresji metalotionein MTI/II i białka SATB1 w odniesieniu do danych kliniczno-patologicznych MF. Wykazaliśmy znacząco wyższą ekspresję SATB1 w MF w porównaniu do grupy kontrolnej (przewlekły stan zapalny skóry) ( $p=0.02$ ). Wyższa ekspresja SATB1 obserwowana była również w zmianach skórnych o charakterze bardziej naciekowym w porównaniu do plamistych (stadium T1b i T2b vs T1a T2a) oraz u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (N1-3 vs N0) ( $p<0.001$  dla obu porównań). Wykazaliśmy również dodatnią korelację między ekspresją omawianego białka a aktywnością proliferacyjną (Ki-67) ( $r=0.51$ ,  $p<0.001$ ; test korelacji Pearsona).

Analizując poziom ekspresji MTI/II ocenialiśmy zarówno ekspresję jądrową (nMTI/II), jak i cytoplazmatyczną (cMTI/II). Zaobserwowaliśmy istotnie wyższy poziom ekspresji cMTI/II w





MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0.01$ ). Ekspresja cMTI/II i nMTI/II była znacząco wyższa u chorych z zaawansowaną postacią choroby (stadia IIB-IVB vs IA-IIA) ( $p = 0,04$  dla obu porównań), a także ze zmianami skórnymi o charakterze bardziej naciekowym w porównaniu do plamistych (stadium T1b i T2b vs T1a T2a) (odpowiednio  $0,008$  i  $p = 0,06$ ), z zajęciem węzłów chłonnych (N1-3 vs N0) (odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,002$ ) i przerzutami odległymi (M1 vs M0) (odpowiednio  $p = 0,04$  i  $p = 0,03$ ).

Przedstawione wyniki sugerują, że białka STAB1 i cMTI/II mogą mieć znaczenie w różnicowaniu przewlekłych stanów zapalnych skóry i MF, co jest istotne zwłaszcza w przypadku wczesnych postaci tej choroby. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, które udokumentowały znaczne różnice w ekspresji SATB1 między rakiem prostaty, przełyku, okrężnicy i jajnika, a rozrostami łagodnymi oraz tkankami zdrowymi. Ponadto, niektóre badania wskazują, że analiza ekspresji MTI/II może być użyteczna w różnicowaniu łagodnych i złośliwych rozrostów limfoidalnych.

W naszej pracy, stwierdziliśmy różnice w ekspresji MTI/II i SATB1 w odniesieniu do klasyfikacji TNMB. Wykazaliśmy także, że ekspresja MTI/II koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Badane białka mogą mieć znaczenie diagnostyczne w MF, nie stwierdziliśmy natomiast znaczenia prognostycznego dla przebiegu choroby.

Ad 3).

Mechanizmy rozwoju MF nie są do końca poznane, jednak przypuszcza się, że analogicznie do nowotworów litych, istotną rolę mogą odgrywać procesy limfangiogenezy i angiogenezy. Angiogeneza jest to wieloetapowy proces powstawania nowych kapilar z sieci naczyń już istniejących poprzez wydłużanie i rozgałęzianie w odpowiedzi na stymulację czynnikami proangiogennymi. Jest ona ważnym elementem procesów fizjologicznych (w okresie życia płodowego, cyklu miesiączkowego oraz regeneracji tkanek), jak i procesów patologicznych, w tym chorób nowotworowych i zapalnych. Limfangiogeneza jest to proces rozrostu kapilar z istniejącej już sieci naczyń limfatycznych. W warunkach fizjologicznych do rozwoju naczyń chłonnych dochodzi w trakcie embriogenezy, jednak limfangiogeneza obserwowana jest także w rozrostach nowotworowych i procesach zapalnych oraz w procesie gojenia ran. Doniesienia ostatnich lat wykazują ścisły związek pomiędzy unaczynieniem guza a stopniem jego złośliwości histologicznej i zaawansowania klinicznego oraz niekorzystnym rokowaniem zarówno w guzach litych jak i rozrostach limforetikularnych, jednak w CTCL procesy te są stosunkowo słabo poznane. W pracy pt.: „**Expression of SOX18 in Mycosis Fungoides**”





zbadaliśmy w MF ekspresję SOX18, czynnika zaangażowanego w procesy angiogenezy. Białko SOX18 należy do wysoko konserwatywnej rodziny polipeptydów posiadających sekwencję DNA homologiczną z genem odpowiedzialnym za różnicowanie płciowe – SRY. Odgrywa rolę w rozwoju mieszków włosowych, naczyń krwionośnych i limfatycznych, a zaburzenia ekspresji *SOX18* obserwowane są w zespole *hypotrichosis-lympedema-teleangiectasia*, na którego obraz kliniczny składają się: skąpe owłosienie, obrzęki limfatyczne i teleangiektazje. Zaburzenia ekspresji *SOX18* odnotowano także w niektórych nowotworach, m.in. raku trzustki, piersi, czerniaku złośliwym. Omawiana publikacja jest pierwszą pracą w literaturze, w której oceniano ekspresję SOX18, i jego potencjalne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w MF na poziomie białka i mRNA.

W badaniu IHC uwidoczniliśmy ekspresję SOX18 przede wszystkim w jądrach komórek śródbłonna, zarówno naczyń krwionośnych i limfatycznych wewnątrz guza, jak i w jego otoczeniu. Ekspresja wewnątrz guza była znacząco wyższa w grupie MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p=0,03$ ). Stwierdziliśmy także wyższy poziom ekspresji SOX18 w stadiach zaawansowanych choroby (IIB-IVB) w porównaniu do stadiów wczesnych (IA-IIA) ( $p<0,001$ ). Biorąc pod uwagę zmiany skórne, stwierdziliśmy istotnie wyższą ekspresję w zmianach skórnych o najgrubszym nacieczeniu (guzy, T3) w porównaniu do zmianom o mniejszym i małym nacieczeniu (zmiany rumieniowe i naciekowe blaszki T1 i T2 oraz erythrodermia T4) (odpowiednio  $p<0,001$  i  $p=0,03$ ). Zaobserwowaliśmy także istotnie wyższą ekspresję SOX18 u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (N3 vs N0-1;  $p=0,04$ ). Celem weryfikacji wyników przeprowadziliśmy także analizę ekspresji omawianego białka metodą WB na tkankach mrożonych (19 przypadków MF i 6 przypadków przewlekłego zapalenia skóry) Wykazaliśmy nieco wyższą ekspresję SOX18 w grupie MF w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,79$ ). W celu oceny ekspresji genu *SOX18* przeprowadziliśmy badania metodą real-time PCR na materiale obejmującym 26 przypadków MF i wykazaliśmy rozbieżność między poziomem ekspresji SOX18 na poziomie białka i mRNA. Stwierdziliśmy obniżony poziom ekspresji badanego genu u chorych z MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p<0,001$ ), jak również istotnie niższy poziom ekspresji *SOX18* u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych w porównaniu do chorych ze zmianami wyłącznie w obrębie skóry. Podobne rozbieżności dotyczące ekspresji SOX18 obserwowano także w raku płuc (Jethon i wsp.). Uzyskane wyniki można tłumaczyć zaburzeniami epigenetycznymi i związanej z nimi aktywnością microRNA w przebiegu procesu nowotworowego.





Wychodząc z założenia, że złośliwy charakter procesu rozrostowego wiąże się zwykle ze zwiększoną aktywnością proliferacyjną komórek dokonaliśmy także analizy porównawczej ekspresji SOX18 z ekspresją czynników proliferacyjnych (Ki-67, MCM-3, MCM7) testem korelacji rank Spearmana. Wykazaliśmy istotną statystycznie dodatnią korelację między ekspresją SOX18 wewnątrz guza a każdym z badanych czynników proliferacji (SOX18 vs Ki-67  $r = 0.38$ ,  $p < 0.001$ ; SOX18 vs MCM-3  $r = 0.29$ ,  $p = 0.01$ ; SOX18 vs MCM-7  $r = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ). Takich zależności nie zaobserwowaliśmy analizując okołonowotworową ekspresję SOX18. Stwierdziliśmy natomiast dodatnią korelację między ekspresją SOX18 w lokalizacji wewnątrz guza i okołonowotworowej ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.001$ ).

W omawianej pracy udokumentowaliśmy ekspresję SOX18 w komórkach śródbłonna zarówno wewnątrz guza, jak i w tkankach okołonowotworowych, co sugeruje, że rola SOX18 w rozwoju MF może polegać przede wszystkim na pobudzaniu unaczynienia zmian nowotworowych. Dodatkowo, wyższa ekspresja badanego białka w MF w porównaniu do przewlekłych dermatoz zapalnych wskazuje, że jest ona związana z procesem nowotworowym, a nie z towarzyszącym stanem zapalnym. W naszej pracy udokumentowaliśmy także związek SOX18 ze, stopniem zaawansowania MF, z zajęciem skóry i węzłów chłonnych. Co ciekawe, mimo, iż wyniki te wskazują na związek omawianego czynnika z progresją choroby nie zaobserwowaliśmy korelacji ekspresji SOX18 z czasem przeżycia chorych.

Ad 4).

W celu dalszej analizy procesu angiogenezy w MF wykonaliśmy również badania z użyciem białka adhezyjnego płytek i śródbłonna PECAM-1/CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1). CD31 jest przezbłonową glikoproteiną typu I, należąca do nadrodziny immunoglobulinopodobnych białek adhezyjnych. Zbudowana jest z sześciu domen, z których co najmniej dwie posiadają potencjał adhezyjny. Ekspresja CD31 obserwowana jest na komórkach śródbłonna naczyń, monocytów, neutrofilów, niektórych populacji limfocytów T i B, krążących płytek krwi oraz komórek nowotworowych. Rola CD31 wiąże się z integracją bariery naczyniowej, angiogenezą, zapobieganiem apoptozie. W pracy: „**Expression of CD31 in Mycosis Fungoides**” ocenialiśmy ekspresję omawianego białka metodą IHC i WB, a także jego potencjalne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w MF. Badania przeprowadzono na blockach parafinowych i tkance mrożonej (odpowiednio 77 i 21 przypadków) uzyskanych w trakcie biopsji diagnostycznych od pacjentów z MF. Grupę kontrolną stanowiły przypadki przewlekłych dermatoz (odpowiednio 19 i 4). Analizując wyniki badania IHC stwierdziliśmy znacząco wyższą ekspresję CD31 w MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0,0001$ ).





Ekspresja CD31 była istotnie wyższa w zmianach skórnych bardziej naciekowych (T3 vs T1+T2;  $p<0,01$ ), jak również w zmianach bardziej rozległych (T4 vs T1+T2;  $p<0,01$ ). Wyższy poziom ekspresji CD31 zaobserwowaliśmy także u chorych z rozsiewem procesu nowotworowego do węzłów chłonnych (N1-3 vs N0;  $p<0,0001$ ). Analogiczne wyniki uzyskaliśmy dokonując analizy metodą WB. Wykazaliśmy także silną dodatnią korelację ekspresji białka CD31 ocenianą metodą IHC i WB ( $r=0.8$ ,  $p<0.0001$ ). Uzyskane wyniki badań wskazują na rolę angiogenezy w rozwoju MF i są zgodne z wynikami wcześniejszych publikacji innych autorów (Vacca i wsp., Mazur i wsp., Pileri i wsp.) dokumentujących procesy rozrostu naczyń w tej jednostce chorobowej. W pracach tych obserwowano wyższy poziom angiogenezy mierzonej metodą gęstości naczyń (microvessel density, MVD) w skórze zmienionej chorobowo w porównaniu do skóry niezmienionej klinicznie u pacjentów z MF i skóry zdrowej. Obserwowano również ekspresję VEGF-A, głównego czynnika angiogenezy zarówno na poziomie białka, jak i mRNA w atypowych komórkach T w przebiegu MF (Pileri i wsp.).

Co istotne, po raz pierwszy w literaturze udokumentowaliśmy związek pomiędzy poziomem ekspresji CD31 a progresją MF wskazując na potencjalne znaczenie omawianego białka jako markera diagnostycznego lub też punktu uchwytu dla przyszłych terapii celowanych.

Ad 5).

Z kolei w badaniu poświęconym znaczeniu limfangiogenezy w rozwoju MF „**Podoplanin Expression Correlates with Disease Progression in Mycosis Fungoides**” skupiliśmy się na roli kluczowego dla procesów limfangiogenezy czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego - C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C), jak również markera limfangiogenezy, podoplaniny (PDPN). VEGF-C należy do rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGF) i w świetle aktualnych badań uznawany jest za główny czynnik stymulujący limfangogenezę. Interakcje VEGF-C ze specyficznym receptorem przezłonowym VEGFR-3 prowadzą do pobudzenia proliferacji i migracji komórek śródbłonka naczyń limfatycznych oraz wydłużenia ich czasu przeżycia. Ostatnie badania wskazują na rolę VEGF-C w progresji procesów nowotworowych. Aktywacja osi VEGF-C–VEGFR-3 promuje limfangogenezę nowotworową, migrację komórek nowotworowych do naczyń limfatycznych i wzrost przepuszczalności naczyń. Analogicznie do procesów fizjologicznych, wydłuża także czas przeżycia i promuje proliferację komórek nowotworowych, co wykazano w badaniach *in vitro*.

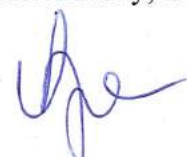


PDPN jest błonową glikoproteina, ulegającą ekspresji przede wszystkim na komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych, a jej rola wiąże się z procesami adhezji i migracji tych komórek.

W omawianej pracy badaliśmy poziom ekspresji białek VEGF-C i PDPN z wykorzystaniem metody IHC i WB (odpowiednio 73 i 21 przypadki MF oraz 19 i 4 przypadki przewlekłych dermatoz zapalnych). Analizując ekspresję VEGF-C wykazaliśmy istotnie wyższy jej poziom w grupie chorych z MF w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p=0,0012$ ). Wzrost ekspresji omawianego czynnika obserwowany była zarówno w stadiach wczesnych, jak i późnych MF, co może wskazywać na rolę VEGF-C w kolejnych etapach inicjacji i progresji procesu chorobowego. Oceniając ekspresję PDPN zaobserwowaliśmy jej wyższy poziom w grupie MF w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,07$ ). Istotność taką uzyskaliśmy porównując ekspresję PDPN w stadiach zaawansowanych MF i skórze zmienionej zapalnie ( $p<0,0001$ ). Ponadto analizując grupę MF wykazaliśmy znacząco wyższy poziom ekspresji omawianego markera w stadiach zaawansowanych w porównaniu do stadiów wczesnych choroby ( $p<0,0001$ ). Stwierdziliśmy także, że ekspresja PDPN była znacząco wyższa w zmianach bardziej naciekowych (guzy, T3) i rozległych (erythrodermia, T4) w porównaniu do zmian bardziej płaskich i granicznych (T1+T2), (odpowiednio:  $p=0.0004$ ,  $p=0.0014$ ). Ponadto wyższa ekspresja PDPN obserwowana była u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (N1-3 vs N0,  $p<0,0001$ ).

Aby potwierdzić wyniki uzyskane badaniem IHC przeprowadziliśmy także analizę metodą WB. Wykazaliśmy silną pozytywną korelację ekspresji VEGF-C analizowanej obydwoma metodami ( $r=0.68$ ,  $p<0.0001$ ; test korelacji rank Spearmana). Korelacja taka obserwowana była także dla ekspresji PDPN ( $r=0.75$ ,  $p<0.0001$ ). Stwierdziliśmy również dodatnią korelację między ekspresją VEGF-C i PDPN w badaniu przeprowadzonym metodą IHC ( $r=0.70$ ,  $p<0.0001$ ). Analizując szczegółowe wyniki badania WB nie zauważyliśmy związku między danymi kliniczno-patologicznymi a ekspresją obu białek. Biorąc pod uwagę małą liczebność grupy dane takie nie są zaskakujące. Analiza przeżycia z wykorzystaniem testu Mantela-Coxa wykazała, że wysoka ekspresja PDPN i VEGFC korelowała z krótszym czasem przeżycia, chociaż, w odniesieniu do VEGF-C, uzyskane wyniki nie osiągały istotności statystycznej ( $p=0.07$ ).

Jak dotąd, opublikowano jedną pracę (Karpova i wsp.), w której analizowano w badaniu bezpośrednim i pośrednim procesy limfangiogenezy w CTCL. Jej autorzy obserwowali wysoki poziom ekspresji VEGF-C oraz gęstości naczyń limfatycznych (lymphatic vessel density, LVD),





ocenianej z wykorzystaniem przeciwciał anti-PDPN w agresywnej postaci CTC, zespole Sezary'ego. Nasz raport dostarcza wielu dodatkowych danych na temat roli limfagiogenezy w progresji MF. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zarówno VEGF-C jak i PDPN biorą udział w etiopatogenezie choroby. Szczególne znaczenie wydaje się mieć PDPN, której ekspresja koreluje z zaawansowaniem MF, zajęciem skóry i węzłów chłonnych, a także z krótszym czasem przeżycia. Dane te mogą wskazywać na dużą wartość diagnostyczną i prognostyczną omawianego białka.

***V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).***

- Sumaryczna punktacja mojego dorobku naukowego wynosi:

Impact Factor (IF) 36,245

MNiSW/KBN 588,0.

- Po wyłączeniu 6 prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego punktacja ta wynosi odpowiednio:

IF 22,515

MNiSW/KBN 433,0

- Mój dotychczasowy dorobek naukowy z wyłączeniem cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego obejmuje łącznie 63 publikacje, w tym:
  - 21 prac oryginalnych,
  - 22 prac poglądowych,
  - 17 opisów przypadków,
  - 3 listy do redakcji oraz
  - 1 pełnotekstową pracę w suplemencie czasopisma.
- 22 prace zostały opublikowanych w czasopismach z IF. W 41 publikacjach jestem pierwszym lub drugim autorem.
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 58, indeks Hirscha 5 (wg Web of Science Core Collection, na dzień 14.09.2016).



### ***Rozdziały w podręcznikach***

Jestem ponadto autorem lub współautorem 32 rozdziałów w podręcznikach, w tym 2 w podręczniku anglojęzycznym, za które otrzymała 2 nagrody JM Rektora UM. Jestem również redaktorem naukowym jednego atlasu dermatologicznego.

### ***Referaty na zjazdach***

Jestem pierwszym autorem lub współautorem 44 prac przedstawianych jako prezentacje ustne lub plakatowe podczas zjazdów krajowych (37) i międzynarodowych (7), (Bukareszt, Barcelona, Ateny)(wykaz w załączeniu). Wygłaszałam również referaty na spotkaniach Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, jak również na Spotkaniu Sekcji Chłoniaków Skóry PLRG w Warszawie.

### ***Omówienie głównych kierunków badawczych nie związanych z tematem cyklu habilitacyjnego***

Po uzyskaniu dyplomu lekarza na Akademii Medycznej we Wrocławiu (od 2012 roku - Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) i odbyciu rocznego stażu (od 2000 do 2001 roku) w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 5 we Wrocławiu rozpoczęłam pracę w Klinice Otolaryngologii AM we Wrocławiu. Kierownikiem Kliniki w tym okresie była prof. dr hab. n. med. Lucyna Pośpiech, która została również promotorem mojej pracy doktorskiej. W tym czasie moje zainteresowania skupiały się głównie na diagnostyce i leczeniu chorób nosa i zatok przynosowych. Jako kierownik i główny wykonawca grantu własnego uczelni pt.: „Ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF), receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz cytokin TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  w polipach nosa”. skupiałam się na etiopatogenezie polipów nosa, będących często spotykanym schorzeniem w praktyce rynologicznej. Występują one w przebiegu różnych schorzeń ogólnych, takich jak astma oskrzelowa z idiosynkrazją aspirynową lub bez, czy mukowisdydoza, jednak mechanizm ich rozwoju nie jest do końca poznany. W przeprowadzonych badaniach analizowałam ekspresję prozapalnego czynnika martwicy nowotworów - $\alpha$  (tumor necrosis factor - $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), supresorowego transformującego czynnika wzrostu - $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), naczyniowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF) oraz stymulującego proliferację komórek nabłonka receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) i ich znaczenie w formowaniu polipów nosa. Efektem mojej pracy była rozprawa doktorska, w której wykazałam istotną rolę w patogenezie polipów nosa wszystkich omawianych czynników. Poziom ekspresji TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF





oraz EGFR omawianych czynników był znacząco wyższy w tkance chorobowo zmienionej w porównaniu do tkanki zdrowej, jednak nie stwierdziłam istotnych różnic ekspresji w zależności od etiologii polipów nosowych, jak i przebiegu klinicznego i rokowania.

W 2004r. podjęłam pracę na stanowisku asystenta w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu. Od początku mojego zatrudnienia moje szczególne zainteresowania ogniskowały się wokół pierwotnie skórnych chłoniaków T i B komórkowych, oraz diagnostyki i leczenia rzadkich schorzeń dermatologicznych.

W 2009r. po raz pierwszy zainteresowałam się tematyką procesów angiogenezy w ziarniniaku grzybiastym (**„Ocena angiogenezy u chorych na ziarniniaka grzybiastego”**. *Post.Dermatol.Alergol.* 2009 T.26 z.4; s.186-189; IF: 0.051; Pkt. MNiSW/KBN: 9.000.) W przeprowadzonych badaniach określaliśmy poziom angiogenezy mierzonej metodą gęstości naczyń (microvessel density, MVD) i stwierdziliśmy wzmożone unaczynienie w tkankach zmienionych nowotworowo. Dodatkowo zauważyliśmy, że wzmożona angiogeneza jest cechą charakterystyczną zaawansowanego stadium ziarniniaka grzybiastego (Mycosis fungoides, MF). Interesujące wyniki naszej pracy stanowiły podstawę i punkt wyjścia do dalszych badań, czego efektem był projekt, grant NCN i cykl publikacji, wchodzących w skład dorobku habilitacyjnego.

Mimo, iż MF jest najczęstszym pierwotnie skórnych chłoniakiem T-komórkowym, jego wczesna diagnostyka przysparza wciąż wiele trudności zarówno lekarzom klinicystom, jak i patomorfologom. W pracy: **„Ocena markerów proliferacji w ziarniniaku grzybiastym i przyłuszczyca plackowatej”**. *Dermatol.Klin.* 2008 T.10 nr 4; s.207-210; Pkt. MNiSW/KBN: 6.000. dokonaliśmy próby znalezienia markera umożliwiającego różnicowanie MF z przyłuszczycą plackowatą (parapsoriasis en plaques, PP). Etiologia tej choroby nie jest do końca poznana. Należy ona do rozrostów limfoproliferacyjnym z komórek T, a według niektórych badaczy może być ona wczesnym stadium MF. W omawianym projekcie analizowaliśmy poziom ekspresji czynników proliferacyjnych Ki-67 i AgNORs w MF i PP i zaobserwowaliśmy istotnie wyższą ekspresję badanych markerów w zaawansowanych postaciach MF w porównaniu do postaci wczesnych, jak i PP. Dodatkowo nie wykazaliśmy różnic w poziomie ekspresji między PP a wczesnym stadium MF. Uzyskane rezultaty mogą pośrednio potwierdzać hipotezę zakładającą, że przyłuszczyca plackowata jest wstępną fazą MF.





W kolejnej pracy dotyczącej zjawiska immunotolerancji guza w rozwoju której uczestniczą limfocyty CD8+ i CD28- (*“Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas”*). *Post.Hig.Med.Dośw.(online) 2009 Vol.63; s.355-359; Pkt. MNiSW/KBN: 9.000*) wykazaliśmy, że odsetek tych komórek we krwi obwodowej chorych z zaawansowaną postacią MF był istotnie wyższy niż we wczesnych stadiach chłoniaka. Podobnie, w badaniu IHC przeprowadzonym na skórze zmienionej chorobowo w przebiegu MF wykazaliśmy istnienie dodatniej korelacji między odsetkiem komórek CD8+ i CD28- a stadium zaawansowania choroby.

Odkrycie małych, jednonuciowych cząsteczek RNA (microRNA, miRNA) zapoczątkowało nowy trend w badaniach nad nowotworami. miRNA biorą udział w regulacji wielu procesów, m.in. proliferacji i różnicowaniu komórek, apoptozy, embriogenezy i organogenezy, a mechanizm ich działania polega na negatywnej regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. Prace *“Altered microRNA expression in mycosis fungoides”*. *Brit.J.Dermatol. 2012 Vol.166 no.2; s.331-336; IF: 3.759; Pkt. MNiSW/KBN: 45.000. 8.* oraz *„Ocena ekspresji wybranych miRNA w ziarniniaku grzybiastym”*. *Dermatol.Klin. 2012 T.14 nr 1; s.13-16; Pkt. MNiSW/KBN: 5.000* stanowiły jedno z pierwszych doniesień na temat roli miRNA na świecie i w Polsce. W pierwszej z omawianych prac stwierdziliśmy wzrost ekspresji miR-155 w MF w porównaniu do skóry zdrowej grupy kontrolnej. Niższa ekspresja let-7a, let-7d i let-7f korelowała istotnie z zajęciem węzłów chłonnych u chorych z MF. Co ciekawe, ekspresja wszystkich ocenianych miRNA miRNA-15a, miR-16, miR-155, let-7a, let-7d oraz let-7f była niższa w stadiach zaawansowanych choroby niż w stadiach wczesnych. Spadek ekspresji tych mikroRNA w ziarniniaku grzybiastym może świadczyć o progresji choroby i jest złym czynnikiem prognostycznym. W drugiej z omawianych prac wykazaliśmy z kolei wzrost ekspresji miR-21 w ziarniniaku grzybiastym, co sugeruje rolę tego miRNA w patogenezie choroby.

W pracy analizującej rolę chemokin w etiopatogenezie MF (*“Expression of CXCR4 and CXCL12 and their correlations to the cell proliferation and angiogenesis in mycosis fungoides”*). *Post.Dermatol.Alergol. 2015 T.32 nr 6; s.437-442; IF: 1.342; Pkt. MNiSW/KBN: 15.000*) przeprowadziliśmy badania ekspresji chemokiny CXCL12 (C-X-C motif ligand 12), i receptora CXCR4 (C-X-C chemokine receptor 4) na tkankach zmienionych chorobowo w przebiegu MF i skórze zdrowej. Aktywacja osi CXCR12/CXCR4 jest istotna w wielu procesach, takich jak mobilizacja i migracja komórek macierzystych, stanie zapalnym,



zakażeniach i procesach immunoregulacyjnych. Wiele badań wskazuje również na rolę interakcji CXCR12/CXCR4 w rozwoju, wzroście i rozprzestrzenianiu się nowotworów. W naszej pracy zaobserwowaliśmy znacząco wyższą ekspresję omawianych białek w MF w porównaniu do skóry zdrowej. Ekspresja CXCL12 i CXCR4 była podwyższona zarówno we wczesnych, jak i późnych stadiach choroby, co może wskazywać na zaangażowanie osi CXCR12/CXCR4 w kolejnych etapach inicjacji i progresji choroby.

Istnieje niewiele doniesień dotyczących zaburzeń genetycznych w MF. W pracy: „*Altered expression of Bcl-2, c-Myc, H-Ras, K-Ras, and N-Ras does not influence the course of mycosis fungoides*”. *Arch.Med.Sci. 2013 Vol.9 no.5; s.895-898; IF: 1.890; Pkt. MNiSW/KBN: 20.000*. podjęliśmy się próby analizy ekspresji onkogenów Bcl-2, c-Myc, H-Ras, K-Ras i N-Ras i jej wplywu na dane kliniczno-patologiczne chorych z MF. Zaobserwowaliśmy istotny spadek ekspresji K-Ras, and N-Ras w MF w porównaniu do skóry zdrowej, nie wykazaliśmy natomiast korelacji między ekspresją wszystkich omawianych genów a stopniem zaawansowania choroby i czasem przeżycia. Wyniki naszych badan wskazują, że rola Bcl-2, c-Myc, H-Ras, K-Ras i N-Ras w rozwoju MF jest ograniczona.

Efektom moich zainteresowań chłoniakami pierwotnie skórnymi było także 6 prac poglądowych, 1 pełnotekstowa publikacja w suplemencie czasopisma posiadającego IF, 2 opisy przypadków, współautorstwo rozdziału w atlasie nowotworów skóry i 2 rozdziałów w podręczniku zagranicznym, jak również liczne prezentacje na zjazdach polskich i zagranicznych.

Część mojego dorobku to efekt doświadczeń związanych z pracą klinicysty i zawiera liczne prace kazuistyczne dotyczące różnych dermatoz, w tym rozpoznawanych rzadko, jak między innymi zlewna i siatkowata papillomatoza Gougerot and Carteaud („*Confluent brownish papules and plaques on the neck, upper chest and back: a quiz. Acta Derm.-Venereol. 2013 Vol.93 no.4; s.493-494; IF: 4.244; Pkt. MNiSW/KBN: 40.000*), symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem („*The baboon syndrome - report of two first cases in Poland. Contact Dermatitis 2005 Vol.52 no.5; s.289-290; IF: 2.701; Pkt. MNiSW/KBN: 12.000*) czy rak opancerzony („*Rak opancerzony - przerzuty raka piersi do skóry. Opis przypadku. Dermatol.Klin. 2011 T.13 nr 4; s.249-252; Pkt. MNiSW/KBN: 6.000*). W wielu pracach podjęłam również tematykę związaną z farmakoterapią chorób skóry i jej powikłaniami. (m. in.:” *Systemic antihistamines - a common outside the guidelines therapeutic strategy in hand eczema management. J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 2016 Vol.30 no.1; s.67-71; IF: 3.029;Pkt. MNiSW/KBN: 35.000*; „*Generalized Hailey-Hailey*

*disease triggered by nonsteroidal antiinflammatory drug-induced rash: case report [letter to the editor]; Acta Dermatovenerol.Croat. 2012 Vol.20 no.3; s.201-203; IF: 0.481; Pkt. MNiSW/KBN: 15.00; "Extensive chronic tuberculosis luposa treated incorrectly with long-term course of isoniazid monotherapy" [letter to the editor]. Acta Derm.-Venereol. 2013 Vol.93 no.2; s.198-199; IF: 4.244; Pkt. MNiSW/KBN: 40.000, Erythrodermia łuszczycowa po ogólnym zastosowaniu kortykosteroidów - opis przypadku. Przegl.Dermatol. 2011 T.98 nr 5; s.405-409; Pkt. MNiSW/KBN: 6.000; „Rozległe zmiany bujające jako powikłanie leczenia izotretynoiną doustną w przebiegu ciężkiego trądziku”. Przegl.Dermatol. 2011 T.98 nr 6; s.491-495; Pkt. MNiSW/KBN: 6.000 )*

### **Kierowanie lub udział w projektach badawczych**

#### **1. Projekty NCN jako kierownik grantu**

- „Ocena angiogenezy i limfangiogenezy oraz ekspresji receptorów angiotensyny II typu 1 i 2 (ATR1R i ATR2R) u chorych z ziarniniakiem grzybiastym” (nr grantu 2011/01/B/NZ4/01052).

#### **2. Projekty NCN jako wykonawca**

- a. „Charakterystyka mykobiomu skóry osób zdrowych oraz pacjentów z atopowym zapaleniem skóry” zaakceptowany do realizacji w ramach konkursu Iuventus Plus 5 (2015-10-30). Przewidywany czas trwania projektu 20016-2018.

#### **3. Projekty własne uczelni (jako kierownik projektu)**

- Grant własny uczelni: „Ekspresja naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF), receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz cytokin TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  w polipach nosa”.
- Grant własny uczelni nr 1935 „Badanie ekspresji microRNA 21, miRNA 205 i miRNA 214 w komórkach nowotworowych ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary’ego”

#### **4. Projekty własne uczelni (jako wykonawca projektu)**

- Grant własny uczelni Pbm 125 „Zastosowanie DPCP w leczeniu łysienia plackowatego”.



### ***Nagrody i wyróżnienia***

- Stypendium na udział w kursie :”Training Course Cutaneous Lymphoma” przyznane przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii EADV Roskilde, Dania, 2008
- Stypendium na udział w kursie:”Seminar in Dermatology” przyznane przez Weill Cornell Seminar in Dermatology we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Wiedniu; Salzburg, Austria 26.10-01.11.2008
- Stypendium im. Michaela Hornsteina 2009r.
- II nagroda za prezentację przypadku klinicznego podczas konferencji „Interdyscyplinarne aspekty dermatologii” organizowanej w Łodzi w dniach 19-21.03.2009r.
- Grant edukacyjny firmy Stiefel dla laureata konkursu Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego na najlepszy opis przypadku – 20.10.2011
- Nagroda zespołowa Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej za książkę pt. „Nowotwory skóry, klinika, patologia, leczenie” 2009
- Nagroda zespołowa Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej za rozdziały w podręczniku „New Research on Cutaneous Lymphomas” 2010

### ***Stáže, seminaria i kursy:***

- Staż szpitalny –szpital miejski, Kempen, Niemcy 1997
- Staż szpitalny -Szpital Uniwersytecki Kadyks, Hiszpania 2000
- Training Course Cutaneous Lymphoma” przyznane przez Europejską Akademię Dermatologii i Wenerologii EADV Roskilde, Dania, 13-15.06.2008
- Salzburg Weill Cornell Seminar in Dermatology, Austria 26.10-01.11.2008

### ***Członkostwo w towarzystwach naukowych***

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne od 2005



### ***Recenzowanie prac***

Recenzowałam prace w czasopiśmie polskim, jak i o zasięgu międzynarodowym:

- Mikologia Lekarska
- Medycyna Pracy
- Archives of Medical Science
- Journal of European Academy of Dermatology and Venereology

### ***Działalność dydaktyczna i popularyzatorska:***

- W latach 2001-2004 prowadziłam zajęcia z przedmiotu „Otolaryngologia” dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Od 2004r. prowadzę zajęcia z przedmiotu „Dermatologia i Wenerologia” dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz zajęcia ze studentami anglojęzycznymi (English Division, Erasmus).
- W 2014 aktywnie uczestniczyłam w VII Dolnośląskim Festiwalu Nauki – wykład: „Bakteriofagi – czy zastąpią w przyszłości antybiotyki?”

### ***Działalność organizacyjna***

- Od 2012r. pełnię rolę skarbnika Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego
- Od 2012r. jestem członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- W latach 2012-2016 byłam członkiem Komisji Dyscyplinarnej ds. Nauczycieli Akademickich Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Od 2015r. pełnię funkcję sekretarza obron prac doktorskich.
- Od 2015r. pełnię funkcję Wojewódzkiego konsultanta w dziedzinie dermatologii i wenerologii dla Województwa Dolnośląskiego





- Aktywnie uczestniczę w szkoleniu podyplomowym lekarzy prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz medycyny rodzinnej.
- Jestem opiekunem jednego lekarza w trakcie specjalizacji w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

*A. Jankowska-Konsur*