

Bożena Weryńska

AUTOREFERAT

Wrocław, kwiecień 2015

1. Dane osobowe:

Imię i nazwisko: **Bożena Weryńska**

Data urodzenia: **21.06.1954**

Miejsce pracy: **Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

Adres do korespondencji: **53 -119 Wrocław, al. Wiązowa 36**

Telefon: **503129254 ; 71/783 75 75**

e-mail: **bozenawerynska@wp.pl**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania

1973 - świadectwo dojrzałości;

1973 - 1979 - studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu;

1983 - specjalizacja I stopnia z chorób wewnętrznych;

1988 - stopień doktora nauk medycznych - rozprawa pt.: „Znaczenie niektórych badań cytomorfologicznych, cytochemicznych i chromosomalnych w rozpoznawaniu zespołów mielodysplastycznych” - promotor prof. dr hab. Sabina Kotlarek-Haus;

1991 - specjalizacja II stopnia z chorób wewnętrznych;

1995 - specjalizacja II stopnia z chorób płuc;

Stopień naukowy: doktor nauk medycznych

Stanowisko: adiunkt

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

1979-1991 - asystent i następnie starszy asystent Kliniki Hematologii Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu;

od 1991 roku do chwili obecnej adiunkt Katedry i Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu;

od 1998 do chwili obecnej zastępca ordynatora oddziału pulmonologicznego Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu;

4. Szczególne osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.), to cykl monotematycznych publikacji obejmujący trzy prace oryginalne oraz jedną pracę pogładową pod wspólnym tytułem:

„Rokownicze znaczenie ekspresji izoform metalotionein (MT) w niedrobnokomórkowym raku płuca”

Lista monotematycznych prac:

1. **Weryńska B.**, Puła B., Muszczyńska-Bernhard B., Piotrowska A., Jethon A., Podhorska-Okołów M., Dzięgiel P., Jankowska R.: *Correlation between expression of metallothionein and expression of Ki-67 and MCM-2 proliferation markers in non-small cell lung cancer. Anticancer Research 2011, Vol. 31 no. 9; s. 2833-2839.*

IF: 1,725; MNiSW/KBN: 20,000

Koncepcja pracy, współudział w wykonaniu badań, opracowaniu materiału, analizie statystycznej i redakcji pracy 50%.

2. **Weryńska B.**, Puła B., Muszczyńska-Bernhard B., Gomułkiewicz A., Piotrowska A., Prus R., Podhorska-Okołów M., Dzięgiel P., Jankowska R.: *Metallotionein 1F and 2A overexpression predict poor outcome of non-small cell lung cancer patients*. **Experimental and Molecular Pathology** 2013, Vol. 94 no. 1; s. 301-308.

IF: 2,881; MNiSW/KBN: 30,000

Koncepcja pracy, współudział w wykonaniu badań, opracowaniu materiału, analizie statystycznej i redakcji pracy 50%.

3. **Weryńska B.**, Puła B., Muszczyńska-Bernhard B., Gomułkiewicz A., Jethon A., Podhorska-Okołów M., Jankowska R., Dzięgiel P.: *Expression of metallothionein-III in patients with non-small cell lung cancer*. **Anticancer Research** 2013, Vol. 33 no. 3; s. 965-974.

IF 1,872; MNiSW/KBN: 20,000

Koncepcja pracy, współudział w wykonaniu badań, opracowaniu materiału, analizie statystycznej i redakcji pracy 50%.

4. **Weryńska B.**, Puła B., Kobierzycki C., Dzięgiel P., Podhorska-Okołów M.: *Metallothioneins in the lung cancer*. **Folia Histochemica et Cytobiologica**. 2015, Vol 53. no. 1; s. 1-10.

IF 1,000; MNiSW/KBN: 15,000

Koncepcja pracy i redakcja pracy 70%.

Łączny IF cyklu prac: 7,478; MNiSW/KBN: 85,000

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej oraz najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Polsce. Znamienitą większość diagnozowanych raków płuc (ok. 84%) stanowią raki niedrobnokomórkowe (NRP) w grupie, których wyróżniamy trzy podstawowe typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy. Pozostałą część przypadków stanowi rak drobnokomórkowy płuca. Mimo postępów w diagnostyce i leczeniu, przebieg choroby pozostaje nadal niekorzystny i jedynie około 16% pacjentów przeżywa ponad 5 lat. W związku z powyższym uzasadnione wydają się być badania których, celem jest wytypowanie nowych markerów prognostycznych i predykcyjnych.

Potencjalnym, nowym czynnikiem rokowniczym mogą być metalotioneiny (MT). Wyizolowane po raz pierwszy z nerki konia w 1957 roku, są wewnątrzkomórkowymi, niskocząsteczkowymi białkami (6-7 kDa), cechującymi się dużą zawartością cysteiny, która umożliwia wiązanie metali niezbędnych dla organizmu jak cynk i miedź oraz metali toksycznych tj. kadm, ołów, rtęć i in. MT są szeroko ekspresjonowane w komórkach eukariotycznych i odpowiadają za homeostazę cynku i miedzi oraz chronią komórki przed stresem oksydacyjnym poprzez dezaktywację reaktywnych form tlenu. Wykazano również, że MT posiadają działanie antyapoptotyczne oraz odpowiadają za zwiększenie potencjału proliferacyjnego komórek nowotworowych. W zależności od struktury i funkcji znane są cztery podstawowe grupy MT: MT-I, MT-II, MT-III, MT-IV, które u ludzi kodowane są przez 16 genów. Wśród rodziny MT-I i MT-II wyróżniamy zarówno izoformy funkcjonalne, których obecność potwierdzono na poziomie białka (MT-1A, MT-1B,

MT-1E, MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-1X oraz MT-2A), jak i нефункционалне (MT-1C, MT-1D, MT-1I, MT-1J, MT-1K, MT-1L i MT-2B). MT-I i MT-II występują w większości prawidłowych tkanek, lecz ich podwyższoną ekspresję stwierdzono także w komórkach nowotworowych. MT-III, znana również jako czynnik hamujący wzrost neuronów (*growth inhibitory factor*, GIF), została po raz pierwszy odkryta w ludzkim mózgu z chorobą Alzheimera, jednakże najnowsze badania wskazują na obecność tej izoformy również w pozostałych tkankach organizmów eukariotycznych oraz komórkach niektórych nowotworów złośliwych człowieka. Ekspresję MT-IV wykazano natomiast wyłącznie w nabłonku wielowarstwowym płaskim.

Rola metalotionein w procesie karcinogenezy, jak do tej pory nie jest w pełni określona. MT chronią komórki organizmu przed działaniem metali ciężkich i stresem oksydacyjnym, działają przeciwzapalnie oraz antykarcinogenicznie (cytoprotekcja, udział w mechanizmach naprawczych DNA), co potwierdzono w badaniach *in vivo*. Z kolei, w przypadku nowotworów wysoki poziom ekspresji MT w komórkach nowotworowych prowadzi do zwiększenia ich potencjału proliferacyjnego, działania antyapoptotycznego oraz może stymulować proces angiogenezy poprzez regulację funkcji śródbłonka i makrofagów. Wykazano również, że MT-I/II wpływa na syntezę i wzrost ekspresji wielu czynników zaangażowanych w proces angiogenezy np.: czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor*, FGF), transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor*, TGF β) czy naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular-endothelial growth factor*, VEGF). Ponadto, wiele badań wskazuje na znaczącą rolę ekspresji MT-I/II w oporności komórek nowotworowych na działanie cytostatyków takich jak: dokсорubicyna, cisplatyna, bleomycyna, cyklofosfamid oraz melfalan. Występowanie metalotioneiny, szczególnie MT-I/II opisano w wielu nowotworach złośliwych, gdzie ich wysoki poziom ekspresji korelował z krótszym

czasem przeżycia pacjentów.

Ki-67 to niehistonowe białko wiążące DNA szeroko wykorzystywane w diagnostyce histopatologicznej, jako marker proliferacji komórek nowotworowych. Wysoka ekspresja Ki-67 obserwowana jest we wszystkich fazach cyklu komórkowego oprócz G0. Znaczenie prognostyczne Ki-67 było opisywane w różnych nowotworach między innymi w raku gruczołu piersiowego, mięsakiach, rakach szyjki macicy, prostaty oraz płuc.

Z kolei białko MCM-2 jest jednym z 6 białek należących do rodziny MCM (minichromosome maintenance), które odpowiedzialne są za regulację procesów inicjacji i replikacji cyklu komórkowego. W związku z powyższym, białka te są cennym markerem proliferacji i wskaźnikiem prognostycznym w ludzkich nowotworach złośliwych. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań, analizujących znaczenie ekspresji MCM-2 w rakach niedrobnokomórkowych płuc.

Mając na uwadze powyższe informacje, **celem przedstawionego cyklu prac** była ocena ekspresji różnych izoform MT w poszczególnych typach raka niedrobnokomórkowego płuc w korelacji z markerami proliferacyjnymi (antygen Ki-67 oraz *minichromosome maintenance protein-2*, MCM-2) oraz znanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi.

Badania zostały przeprowadzone na materiale archiwalnym pochodzącym od pacjentów Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu, który pobrano w latach 1997-2011 w trakcie chirurgicznych resekcji guzów niedrobnokomórkowych płuc. Dane kliniczne pacjentów zebrane zostały z historii chorób. Na zgromadzonym materiale wykonano badania immunohistochemiczne, oceniając nasilenie ekspresji MT-I/II i MT-III, MCM-2 oraz antygeny Ki-67. Dodatkowo przeprowadzono również

ocenę poziomu ekspresji mRNA izoform funkcjonalnych MT-I/II oraz MT-III z wykorzystaniem techniki real-time PCR.

W **pierwszej pracy** pt. „**Correlation between expression of metallothionein and expression of Ki-67 and MCM-2 proliferation markers in non-small cell lung cancer**” (**Anticancer Research 2011**, 31: 2833-2839), dokonano analizy ekspresji z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych białek MT-I/II, MCM-2 oraz antygenu Ki-67 w grupie 145 pacjentów (105 mężczyzn i 40 kobiet) z NRP (67 przypadków gruczolaka, 67 przypadków raka płaskonabłonkowego oraz 13 przypadków raka wielkomórkowego). W prezentowanej pracy, cytoplazmatyczno-jądrowa ekspresja MT-I/II wykazana została w komórkach nowotworowych 101 spośród 145 analizowanych guzów (69,7%). Jądrową ekspresję antygenu Ki-67 w komórkach NRP stwierdzono we wszystkich badanych przypadkach, natomiast ekspresję białka MCM-2 w 127 przypadkach (87,6%).

Zaobserwowano dodatnią korelację między ekspresją MT-I/II a ekspresją antygenów Ki-67 oraz MCM-2 we wszystkich analizowanych przypadkach NRP. Ponadto, wykazano silną dodatnią korelację ekspresji antygenu Ki-67 oraz białka MCM-2. W przypadkach raka płaskonabłonkowego oraz raka wielkomórkowego występowała wyłącznie znacząca dodatnia korelacja ekspresji antygenów Ki-67 oraz MCM-2, oba markery nie korelowały z immunoekspresją MT-I/II. Natomiast w przypadkach gruczolaka, obserwowano dodatnią korelację ekspresji MT-I/II i Ki-67 oraz ekspresji obu ww. markerów proliferacji.

Najwyższą ekspresję MT-I/II stwierdzono w raku wielkomórkowym płuca a najniższą w gruczolaku. Wykazano znacząco wyższą ekspresję MT-I/II w raku płaskonabłonkowym w porównaniu z gruczolakiem oraz znacząco wyższą

ekspresję MT-I/II w raku wielkokomórkowym w porównaniu z gruczolakorakiem. Analogiczne zależności obserwowano w przypadku markerów proliferacji, stwierdzając znacząco wyższą ekspresję białek zarówno Ki-67 oraz MCM-2 w komórkach nowotworowych raków płaskonabłonkowych płuc w porównaniu z gruczolakorakiem. Pomimo obserwowanych zależności ekspresji MT-I/II z markerami proliferacyjnymi, nie stwierdzono korelacji ekspresji MT-I/II ze średnicą guza pierwotnego, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz czasem przeżycia chorych.

Podsumowując, przeprowadzone badania potwierdziły zróżnicowaną korelację ekspresji MT-I/II z antygenami proliferacyjnymi (Ki-67, MCM-2) w podtypach histologicznych NRP. Należy podkreślić, że prezentowana analiza nie potwierdziła korelacji ekspresji MT-I/II z ekspresją antygenu Ki-67 w raku płaskonabłonkowym płuc, natomiast wykazała pozytywną korelację w raku gruczołowym, co może wskazywać na znaczącą rolę MT-I/II w biologii tego podtypu raka płuc.

Ponadto w omawianej pracy nie zaobserwowano prognostycznego znaczenia ekspresji MT-I/II, MCM-2 oraz Ki-67, chociaż wcześniejsze badania podkreślają niekorzystną rokowniczą rolę badanych markerów w różnych typach nowotworów złośliwych. Przytoczone badanie przeprowadzone zostało na dużej grupie chorych (145) i po raz pierwszy wykazuje brak prognostycznego znaczenia białka MCM-2 w raku niedrobnokomórkowym płuca. Wykazany brak korelacji ze średnicą guza, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, czasem przeżycia chorych wskazuje, że MT-I/II nie może być uznana za marker rokowniczy w niedrobnokomórkowych rakach płuc.

W ciągu ostatnich lat ukazało się wiele doniesień na temat roli różnych izoform MT w progresji wielu nowotworów człowieka. Do tej pory jednak niewiele badań

opisywało znaczenie funkcjonalnych izoform MT w NRP. W 2013 roku, w **drugiej pracy cyklu** pt. „**Metallotionein 1F and 2A overexpression predict poor outcome of non-small cell lung cancer patients**” (**Experimental and Molecular Pathology 2013, 94:301-308**) po raz pierwszy przedstawiono potencjalną rolę wybranych izoform MT w NRP w grupie 69 pacjentów (29 pacjentów z gruczolakorakiem, 35 z rakiem płaskonabłonkowym i 5 z rakiem wielkokomórkowym).

W badaniach potwierdzono (z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej) cytoplazmatyczną jak i jądrową ekspresję MT-I/II w komórkach nowotworowych NRP. Stwierdzono także znacząco wyższą ekspresję mRNA izoform MT-1B, MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-1X w badanych przypadkach NRP w porównaniu z ekspresją ww. w mięszu płuc niezmiennym nowotworowo. Tylko izoforma MT-1E mRNA była niższa w NRP. Z kolei wyższy poziom ekspresji mRNA izoform MT-1A oraz MT-1F związany był z większą średnicą guza pierwotnego. Dodatkowo zaobserwowano, że guzy o niskim stopniu zróżnicowania komórek nowotworowych charakteryzowały się również wysokim poziomem ekspresji izoformy MT-1F. Należy podkreślić, że znacząco wyższa ekspresja mRNA izoform MT-1F oraz MT-2A była istotnym czynnikiem krótszego przeżycia chorych z NRP. Wysokie poziomy obu tych izoform należy traktować jako negatywne czynniki prognostyczne w NRP. Przedstawione wyniki badań mogą wskazywać na znaczącą rolę obu ww. izoform w progresji tego nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze doniesienia dotyczące roli izoform MT w patogenezie oraz progresji różnych nowotworów złośliwych skoncentrowane były głównie na MT-I/II. Jednakże ostatnie publikowane badania wskazują na coraz większą rolę MT-III w patogenezie oraz progresji nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego, żołądka, przełyku oraz prostaty.

Celem trzeciej pracy pt. „**Expression of metallothionein-III in patients with non-small cell lung cancer**” (**Anticancer Research. 2013, 33: 965-974**) było określenie nasilenia ekspresji izoformy MT-III oraz korelacji z danymi kliniczno-patologicznymi w NRP. Analizę nasilenia ekspresji MT-III z uwzględnieniem danych kliniczno-patologicznych pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej (w 184 przypadkach NRP) oraz real-time PCR (w 61 przypadkach NRP). W pracy została potwierdzona ekspresja MT-III zarówno w lokalizacji cytoplazmatycznej (cMT-III, w 178 przypadkach - 96,7%) oraz jądrowej (nMT-III, w 37 przypadkach – 20,1%). Ponadto, jądrową ekspresję tego białka obserwowano również w pneumocytach niezmiennego nowotworowo mięszu płuc.

Znacząco niższą jądrową ekspresję MT-III notowano w NRP w porównaniu z ekspresją w tkance nienowotworowej płuc. Natomiast odwrotną zależność obserwowano dla lokalizacji cytoplazmatycznej MT-III. Dodatkowo, nie została stwierdzona istotna korelacja między cytoplazmatyczną i jądrową ekspresją MT-III w NRP. Z kolei, istotnie statystycznie wyższą jądrową ekspresję MT-III zaobserwowano w raku płaskonabłonkowym w porównaniu z analizowanymi przypadkami gruczolakoraków płuc. Również, znacząco wyższą jądrową ekspresję MT-III obserwowano w przypadkach G1 w porównaniu z G2 oraz G3. Podobne zależności zostały potwierdzone w raku płaskonabłonkowym dla ekspresji jądrowej MT-III w przypadkach G1 i G3. Analiza statystyczna wykazała, że niższa ekspresja cytoplazmatyczna MT-III związana była z większą średnicą guza pierwotnego we wszystkich 184 analizowanych przypadkach NRP, jak i w gruczolakoraku. Takiej zależności nie notowano w przypadkach raka płaskonabłonkowego oraz wielkokomórkowego.

Nasilenie jądrowej ekspresji MT-III nie miało związku z rozmiarem guza pierwotnego oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych we wszystkich badanych przypadkach jak i w poszczególnych podtypach NRP. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy jądrową oraz cytoplazmatyczną ekspresją MT-III a wiekiem pacjentów, płcią i ekspresją antygenu Ki-67 w komórkach nowotworowych we wszystkich badanych przypadkach jak i poszczególnych podtypach raka niedrobnokomórkowego płuca. W grupie 184 analizowanych guzów NRP, zarówno nasilenie cytoplazmatycznej, jak i jądrowej ekspresji MT-III nie miało znaczenia rokowniczego. Jedynymi czynnikami wpływającymi niekorzystnie na przeżycie pacjentów była obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz w gruczołakoraku płuca.

Ponadto, wykorzystując metody molekularne, znacząco wyższą ekspresję MT-III mRNA badaną z wykorzystaniem techniki real-time PCR potwierdzono w 61 badanych przypadkach NRP w porównaniu do tkanki mięszu płuc niezmienionej nowotworowo. Dla celów statystycznych pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy uwzględniając medianę ekspresji MT-III mRNA. Ilościową analizę wykonano z zastosowaniem metody RQ (relative quantification). Przypadki charakteryzujące się wartością ekspresji MT-III mRNA $RQ > 3,91$ były klasyfikowane jako przypadki z wyższą ekspresją, natomiast te z wartością $RQ < 3,91$ jako przypadki z ekspresją niższą. Niższa ekspresja MT-III mRNA korelowała z krótszym czasem przeżycia pacjentów.

Reasumując przedstawione badania po raz pierwszy wykazały jądrową ekspresję MT-III w NRP oraz tkance nienowotworowej płuc. Ekspresja ta spadała wraz z rosnącą złośliwością guzów. Otrzymane wyniki mogą wskazywać na potencjalną rolę jądrowej ekspresji MT-III we wczesnych etapach procesu

karcinogenezy niedrobnokomórkowego raka płuc. Również, badania przeprowadzone z użyciem metody real-time PCR sugerują, że ekspresja MT-III mRNA może być brana pod uwagę jako potencjalny prognostyczny czynnik w NRP, jednak uzyskane rezultaty wymagają potwierdzających eksperymentów na większej grupie pacjentów.

5. **Czwarta praca cyklu** pt. „**Metallothioneins in the lung cancer**” (**Folia Histochemica et Cytobiologica. 2015, 53: 1-10**) jest pracą pogładową podsumowującą dotychczasową wiedzę o roli MT, jej ekspresji i znaczeniu rokowniczym w raku płuc, ze szczególnych uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuc.

Najważniejsze wnioski z cyklu prac:

1. Wysoka ekspresja MT-I/II w gruczolakoraku w porównaniu z innymi podtypami raka płuc, może świadczyć o istotnej roli metalotioneiny w biologii tego typu nowotworu. Biorąc pod uwagę fakt braku korelacji nasilenia ekspresji MT-I/II ze średnicą guza pierwotnego, obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oraz czasem przeżycia chorych należy wnioskować, że MT-I/II nie może być uznana za marker prognostyczny w NRP.

2. Znacząco wyższa ekspresja izoform MT-1F oraz MT-2A w NRP jest charakterystyczna dla grupy chorych o krótszym okresie przeżycia, a ekspresja MT-1F jest związana z większą średnicą guza pierwotnego i wyższym stopniem złośliwości w tych nowotworach. Wzrost nasilenia ekspresji obu tych izoform prawdopodobnie należy traktować jako negatywne czynniki prognostyczne u pacjentów z NRP.

3. Mając na uwadze dostępne piśmiennictwo (baza PubMed) w przeprowadzonych badaniach po raz pierwszy stwierdzono jądrową ekspresję MT-III w komórkach NRP.
4. Otrzymane rezultaty prowadzonych badań mogą wskazywać na potencjalną rolę jądrowej ekspresji MT-III we wczesnych etapach procesu karcinogenezy w NRP.
5. Analiza ekspresji MT-III mRNA w NRP może być brana pod uwagę jako potencjalny czynnik prognostyczny w tego typu guzach.

5. Pozostała działalność naukowo – badawcza

W pierwszych latach mojej pracy zawodowej w Katedrze i Klinice Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, moje zainteresowania skierowane były na zagadnienia związane nowotworami układu krwiotwórczego, m.in. na przewlekłą białaczkę limfocytową (leczenie opornych postaci tej białaczki metodą leukaferozy sedymentacyjnej), przewlekłą białaczkę szpikową, szpiczakiem plazmocytowym, ostrą białaczką limfoblastyczną. W kolejnym etapie pracy zawodowej zajmowałam się zespołem mielodysplastycznym, szczególnie badaniami genetycznymi związanymi z wymianą siostrzanych chromatyd w komórkach tych zmian.

Od 1991 roku pracuję w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Moje zainteresowania naukowe ogniskują się na problemach dotyczących różnorodnych chorób płuc, ze szczególnym uwzględnieniem raka płuc. Poniżej przedstawiono wybrane najważniejsze tematy publikacji oryginalnych.

- Oceniono poziom trombopoetyny (TPO) u pacjentów z nadpłytkowością w przebiegu raka płuca oraz u chorych z samoistną nadpłytkowością. TPO mierzono met. ELISA. Stwierdzono statystycznie wyższy poziom trombopoetyny u chorych z

nadpłytkowością w przebiegu raka płuca w porównaniu z poziomem TPO u chorych z nadpłytkowością samoistną. U pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca obserwowano statystycznie istotną dodatnią korelację poziomu TPO i poziomu fibrynogenu. Reasumując wyniki badań wskazują, że nadpłytkowość u chorych z rakiem płuca, może być spowodowana, przynajmniej częściowo produkcją TPO przez komórki nowotworowe.

- Celem kolejnej pracy była ocena ekspresji antygenu TCR zeta w limfocytach CD3+ i komórkach NK (CD56+) krwi obwodowej u chorych na nowotwory płuc w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz określenie znaczenia rokowniczego ekspresji tego białka sygnałowego w chwili rozpoznania choroby w aspekcie uzyskania remisji klinicznej. Badania ekspresji TCR zeta, w postaci odsetka komórek CD3+/TCR zeta+ oraz CD56+/TCR zeta+, przeprowadzono metodą podwójnej immunofluorescencji z użyciem cytometru przepływowego. Wyniki badań wskazują na istotnie niższą ekspresję TCR zeta u chorych na oba typy raka płuc w porównaniu do osób zdrowych. U chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (całkowita lub częściowa regresja choroby) stwierdzono istotny wzrost ekspresji łańcucha zeta po leczeniu cytostatycznym, jakkolwiek ekspresja ta nie osiągnęła wartości obserwowanych u osób zdrowych. Monitorowanie ekspresji TRC zeta u chorych z rakiem płuca, może być przydatne w ocenie odpowiedzi pacjentów na leczenie przeciwnowotworowe.

- Badano także ekspresję izoform białka Nogo-A, Nogo-B1, Nogo-B2 oraz receptora Nogo-B (NgBR) metodą immunohistochemiczną (IHC) oraz real-time PCR w raku niedrobnokomórkowym płuca (NRP). W skład rodziny białek Nogo wchodzi trzy izoform genu Nogo: Nogo-A (RTN4A), Nogo-B (RTN4B), Nogo-C (RTN4C). Białko Nogo-B jest wiariantem białka Nogo-A. Do tej pory rola ekspresji białek Nogo oraz

receptora Nogo-B w patogenezie nowotworów jest słabo poznana. W omawianej pracy w molekularnych badaniach izoform Nogo-A, Nogo-B1 oraz Nogo-B2 nie wykazano statystycznie istotnych korelacji z danymi kliniczno-patologicznymi badanych przypadków raka niedrobnokomórkowego. Natomiast niska ekspresja mRNA receptora Nogo-B związana była ze złym rokowaniem w badanych przypadkach raka niedrobnokomórkowego płuca.

- Oceniono ekspresję dwóch izoform M1 oraz M2 kinazy pirogronianowej (PKM1, PKM2) jak również antygenu proliferacji Ki-67 metodą immunohistochemiczną w przypadkach raka niedrobnokomórkowego płuca. Do tej pory w wielu badaniach wykazano, że izoforma M2 kinazy pirogronianowej odgrywa ważną rolę podczas karcinogenezy oraz procesu proliferacji. Celem pracy była ocena znaczenia PKM1, PKM2 w raku niedrobnokomórkowym płuca.

Statystycznie istotnie wyższą ekspresję PKM1 stwierdzono u kobiet w badanych przypadkach raka niedrobnokomórkowego. Natomiast nie stwierdzono znaczących korelacji w ekspresji PKM1 i PKM2 z cechami kliniczno-patologicznymi takimi jak wiek chorych, typ histologiczny, rozmiar guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, i stopień złośliwości we wszystkich analizowanych przypadkach. Również ekspresja PKM1 oraz PKM2 nie miała wpływu na przeżycie badanych przypadków jak i w poszczególnych typach histologicznych NRP.

- Badano ekspresję SOX 18 czynnika transkrypcyjnego, należącego do rodziny SOXF czynników transkrypcyjnych (Sex-Determining Region on the Y chromosome-related High Mobility Group box) w raku niedrobnokomórkowym płuc (NRP) metodami immunohistochemicznymi jak również molekularnymi. Ekspresja SOX18 badana była również w liniach komórkowych raka niedrobnokomórkowego (NCI-H1703, NCI-H522 oraz A549). Rola SOX 18 w NRP pozostaje do tej pory

niewyjaśniona. Ostatnie badania wskazują na istotną rolę tego czynnika transkrypcyjnego we wzroście nowotworów. W omawianym badaniu stwierdzono zarówno ekspresję w jądrach jak i cytoplazmie komórek raka niedrobnokomórkowego płuca. Stwierdzono pozytywną korelację ekspresji SOX18 w jądrach komórek (nSOX18) z ekspresją SOX18 w cytoplazmie komórek (cSOX18) NRP. Ekspresja nSOX18 wykazała również dodatnią istotną korelację z ekspresją antygenu proliferacji Ki-67. Wykazano również, że wyższa ekspresja nSOX18 związana była płcią męską pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuca. Stwierdzono również, że obecność cytoplazmatycznej ekspresji SOX18 była związana ze złym rokowaniem u chorych. Na podstawie przeprowadzonych badań można przyjąć, że SOX18 jest nowym markerem rokowniczo złym u chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca.

- Kolejna z prac dotyczyła oceny ekspresji podoplaniny w fibroblastach związanych z nowotworem (CAFs) i wpływ tej ekspresji na przeżycie chorych z inwazyjnym rakiem przewodu gruczołu piersiowego.

Podoplanina jest pierwszym zidentyfikowanym markerem limfangiogenezy. W świetle ostatnich badań (CAFs) wspomagają karcinogenezę poprzez stymulację angiogenezy i proliferację komórek nowotworowych. Stwierdzono statystycznie istotną korelację wyższej ekspresji podoplaniny w komórkach CAFs z wyższym stopniem złośliwości nowotworu oraz z wyższym stopniem proliferacji komórek nowotworowych, mierzonym ekspresją antygenu Ki-67 (markera proliferacji). Ekspresja podoplaniny w CAFs może być uznana jako czynnik rokowniczo zły u chorych z inwazyjnym rakiem przewodu gruczołu piersiowego

- Kilka prac dotyczyło zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego u chorych z rakiem płuca. W badaniach stwierdzono znacząco wyższy poziom naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) u pacjentów z rakiem płuca w

porównaniu z grupą kontrolną. Badano również korelację VEGF z transformującym czynnikiem wzrostu (TGF- β). W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono znamiennej dodatniej korelacji między poziomem VEGF i TGF- β w zespole jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (CACS) u chorych z rakiem płuca. Natomiast zależność taką obserwowano u chorych bez CACS. Może to wskazywać, że TGF- β odgrywa mniejszą rolę w kontroli poziomu VEGF u pacjentów z CACS niż w grupie chorych bez CACS. Reasumując w CACS obserwuje się zachwianą korelację między stężeniami VEGF i TGF- β w surowicy. W CACS kontrola stężenia VEGF jest bardziej złożona i TGF- β nie odgrywa w niej podstawowej roli. Badano również stężenie leptyny w surowicy chorych wyniszczonych i niewyniszczonych z rakiem płuca. Leptyna jest białkiem uwalnianym z adipocytów, produkowanym przez gen otyłości ob (obesity). Badania u myszy wykazały, że leptyna ma silne właściwości hamowania łaknienia. Takiego efektu nie stwierdzono u ludzi. Osoby otyłe mają wysoki poziom leptyny. Na podstawie literatury ten efekt próbuje się tłumaczyć zjawiskiem leptynooporności. W naszej pracy wykazano wyraźnie obniżone stężenie leptyny u 75% chorych wyniszczonych w porównaniu chorymi niewyniszczonymi i grupą kontrolną. Natomiast w grupie chorych z rakiem płuca bez zmniejszenia lub z nieznacznym zmniejszeniem masy ciała jedynie u 30% stwierdzono niskie stężenie leptyny. Wiadomo, że stężenie leptyny zależy od całkowitej masy tłuszczowej i zmiany stężenia leptyny należy raczej traktować jako skutek wyniszczenia, nie zaś jego przyczynę. Zjawisko zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego wymaga dalszych badań.

- W Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc UM we Wrocławiu przeprowadzono program leczenia uzależnienia od nikotyny oparty na stosowaniu bupropionianu SR przez 7 tygodni oraz program edukacyjny a także obserwację roczną leczonych

osób. W obserwacji rocznej stwierdzono, że 28,3% leczonych osób zerwało z nałogiem. Niestety ponad 70% badanych wróciło do nałogu. W naszych obserwacjach najbardziej częstą przyczyną powrotu do nałogu po okresie leczenia były sytuacje stresowe.

Aktualny etap mojej pracy naukowej dotyczy poszukiwania nowych markerów prognostycznych i predykcyjnych w rakach niedrobnokomórkowych płuc, ze szczególnym uwzględnieniem różnych izoform metalotioneiny.

Dorobek naukowy ogółem:

Łącznie z czterema pracami cyklu habilitacyjnego mój dorobek naukowy obejmuje:

- **10 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach posiadających IF;**
- **18 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach nie posiadających IF;**
- **7 opisów przypadków w czasopismach nie posiadających IF;**
- **2 prace poglądowe w czasopismach posiadających IF;**
- **7 prac poglądowych w czasopismach nie posiadających IF;**
- **1 rozdział w podręczniku w języku angielskim;**
- **1 rozdział w podręczniku w języku polskim;**
- **12 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych;**
- **26 streszczeń ze zjazdów krajowych;**
- **3 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism**

Suma punktów MNiSW/KBN = 382 (w tym 85.0 za cykl prac będących szczególnym osiągnięciem naukowym).

Łączny „Impact Factor”: 21,124 za 12 prac (w tym 7,478 za cykl prac będących szczególnym osiągnięciem naukowym).

Analiza publikacji wg bazy ISI Web of Science wykazała cytowania (bez autocytowań).

Liczba cytowań = 65

H-index = 5

6. Wykłady

1. Ogólnopolskie kursy obowiązkowe do specjalizacji z chorób wewnętrznych i chorób płuc (Problem zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę, Rola chemioterapii w leczeniu raka płuca);
2. Warsztatu Onkologiczne NSCLC 14.IV.2003. Wrocław. Wykład: Rak płuca u młodych kobiet;.
3. II Niemiecko-Polskie Sympozjum: Postępy w pneumonologii. Gorlitz 21- 22.XI. 2003 Weryńska B., Jankowska R.: Wykład: Zapalenia płuc;
4. II Kurs Onkologiczny ERASMUS. 2000. 2-16. września. 2000. Wrocław Weryńska B. Wykład: Chemotherapy of the lung cancer;
5. Ogólnopolska Konferencja : Trombofilia – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Prezentacja: Stężenie trombopoetyny u chorych z rakiem płuc. Lubin 19-20.03.2004;
6. Konferencja Naukowa” V Majowe Spotkanie Pulmonologiczne” wykład: Ziarniniakowatość Wegnera – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. 20.06.2006. Wolsztyn;
7. Medycyna Rodzinna wykład: Gruźlica płuc. 30.03.2007. Wrocław;

8. Kurs: Choroby zawodowe układu oddechowego. Wykład: Pylice mieszane (górników kopalń węglowych, pracowników odlewni i spawaczy). 13-14.06.2007. Wrocław;
9. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc. Prezentacja: POChP - trudności diagnostyczno-terapeutyczne. 14.04.2010. Wrocław;
10. Konferencja „XXXV Dzień Pulmonologiczny. „Dni walki z gruźlicą i chorobami płuc” 20. 10.2011. Kowary. Wykład: Sarkoidoza - leczenie;
11. Kurs rak płuca. Wykład: Podział histologiczny i ocena stopnia zaawansowania raka płuca. 10-11.06.2013.

7. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych wraz z wykazem przewodów doktorskich, w których autor pełnił funkcję promotora pomocniczego

Od 1979 do 1991 roku zajmowałam się przygotowaniem i prowadzeniem zajęć z hematologii ze studentami Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego w Klinice Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Od 1991 do chwili obecnej zajmuję się przygotowaniem i prowadzeniem zajęć z chorób płuc i ftyzjatrii ze studentami Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego w Katedrze i Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Prowadzę wykłady dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, wykłady dla lekarzy specjalizujących się z medycyny rodzinnej, wykłady na kursach obowiązkowych do specjalizacji z chorób wewnętrznych i chorób płuc. Opiekuję się lekarzami

specjalizującymi się z chorób wewnętrznych i chorób płuc oraz jestem kierownikiem specjalizacji.

Byłam opiekunem pracy studentki Aleksandry Drabik pt. „The correlation of MCM2, MCM3 and Ki-67 proteins expression in non-small cell lung cancer” oraz pracy studentów Mateusza Skiby i Jędrzeja Grzegorzki pt. „The role of angiotensin II type I (AT1R) and type II (AT2R) receptors expression in non small-cell lung cancer na XVIII Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych. Wrocław 12-13.04.2013.

Nie pełniłam funkcji promotora pomocniczego w trakcie przewodu doktorskiego.

8.Działalność organizacyjna

Od 1998 roku do chwili obecnej jestem zastępcą ordynatora oddziału klinicznego Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc w e Wrocławiu.

Jestem członkiem komisji konkursowych na stanowisko ordynatora z ramienia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc.

9. Towarzystwa Naukowe

Od 1991 jestem członkiem oraz sekretarzem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc Oddziału Dolnośląskiego.

10. Udział w projektach badawczych

1. **Grant AM nr 657** (31.12.2000 - 31.12.2001) **Bożena Weryńska**, Maria Podolak-Dawidziak, Kazimierz Kulickowski, Renata Jankowska, Marcin Gołdecki, Iwona Prajs: Ocena roli młodych płytek w powstawaniu zakrzepów tętniczych i żylnych u chorych z nadpłytkowością wtórną i samoistną. **Kierownik projektu.**

2. **Grant AM nr 563** (01.01.2003 - 31.12.2005) **Bożena Weryńska**, Renata Jankowska, Marcin Gołdecki, Monika Kosacka: Biochemiczne wykładniki zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (cancer anorexia – cachexia syndrome) w raku płuca. **Kierownik projektu.**
3. **Grant AM nr 1072** (01.01.2004 - 31.12.2006) Renata Jankowska, Irena Frydecka, Dorota Boćko, Agata Kosmaczewska, Lidia Ciszak, **Bożena Weryńska**: Ekspresja białka sygnałowego TCR zeta limfocytów krwi obwodowej u chorych na raka płuc. **Członek zespołu badawczego.**
4. **Grant AM nr 1469** (01.01.2006- 31.12.2007) Anna Brzecka, Maria Ejma, Marta Misiuk–Hojło, Monika Kosacka, **Bożena Weryńska**: Wpływ hipoksji nocnej na stan czynnościowy drogi wzrokowej u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego. **Członek zespołu badawczego.**
5. **Grant AM nr 1742** (01.01.2008-31.12. 2010) **Bożena Weryńska**, Beata Muszczyńska-Bernhard, Piotr Dzięgiel, Renata Jankowska, Marzena Podhorska–Okolów: Ocena ekspresji wybranych markerów limfangiogenezy (LYVE-1, VEGF-C, VEGFR-3) w korelacji z potencjałem proliferacyjnym oraz czasem do wystąpienia wznowy choroby i przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. **Kierownik projektu.**
6. **Projekt POIG 01.01.02-02-003/08** - 2010-2014. „Zaawansowana diagnostyka chorób nowotworowych” w ramach projektu WCB EIT+ „Biotechnologie i zaawansowane technologie medyczne”, finansowanego ze środków UE w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. **Członek zespołu badawczego.**
7. **Projekt badawczy N N401 597340** (2011-2014), finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Rola ekspresji białka Nogo-B i

jego receptora w rakach niedrobnokomórkowych płuc. **Członek zespołu badawczego.**

11. Udział w konferencjach i kursach

1. Trójstronne Sympozjum Hematologiczne: Czechosłowacko - Niemiecko - Polskie. 6-7.11.1984. Zakopane.
2. VIII spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Hematologicznego Oddziału Europejskiego i Afrykańskiego. 8-13.09.1985. Warszawa.
3. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów I Transfuzjologów. 8-10.09.1987. Lublin.
4. XXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego. 7-9.09.1992. Warszawa.
5. Pierwszy Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Badania Snu. 15-16.04.1994. Warszawa.
6. Pierwsza Konferencja Środowiskowa. Komputerowe wspomaganie badań naukowych 16-17.12.1994.
7. XXV Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 1995.
8. Sympozjum: Cell Adhesion Molecules in Tumor Progression. September, 19, 1997 Wrocław.
9. Konferencja: Leczenie Raka Płuc. Warszawa 13-14.03.1997.
10. Posiedzenie szkoleniowo- naukowe: Diagnostyka i Terapia Raka Płuca 14.10.1998 Wrocław.

11. Konferencja: Znaczenie apoptozy w zdrowiu i chorobie . 5.06.1998. Wrocław
12. Konferencja: Diagnostyka zmian śródmiąższowych. Katowice. 1998.
13. XXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 7-10.10.1998. Poznań.
14. 1999 Annual Meeting of the International Society for Interferon & Cytokine Research. 5-9.09.1999. Paris.
15. Konferencja : Postępy w immunologii nowotworów. 6.10.1999 Warszawa.
16. ERS Annual Congress. 9-13.10.1999. Madrid.
17. Kurs: Podstawy Immunologii Klinicznej. Wrocław 7-8.06.2001.
18. Kongres: 11th Annual European Respiratory Society Congress. 22-26.09.2001. Berlin. Plakat: Serum levels of thrombopoetin (TPO) in patients with thrombocytosis due to lung cancer and in essential thrombocythaemia (ET).
19. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 5-8 Września. Zabrze. 2002.
20. IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – Jachranka / Warszawy 13-15 czerwca 2002. R. Ramlau., Podolak-Dawidziak M., Prajs I., Weryńska B., Jankowska R., Kuliczowski K.: Rozpuszczalny receptor dla α transferryny i stężenie ferrytyny w surowicy w niedokrwistości z niedoboru żelaza i w przebiegu raka.
21. Talent Study Investigators' Workshop, 19-20.03.2002 Budapeszt.
22. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 22-25 Września. Łódź. 2004.
23. Kurs: Choroby zawodowe układu oddechowego. 11-12.04.2005.
24. Konferencja naukowo- szkoleniowa: „Aktualne problemy pulmonologiczne” Wrocław-Jelenia Góra. 28.04.2005.

25. IV Międzynarodowa Konferencja Torakochirurgiczna. „Wrocław - Lwów” 20-21.05.2005. Wrocław.
26. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Onkologicznego: Postępy w leczeniu nowotworów. Piechowice 27.11.2005
27. Kurs: Problemy pulmonologiczne w praktyce ambulatoryjnej. 24.03.2006.
28. Kurs: Nowotwory płuc. 24. 05.2006. Wrocław.
29. XXIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 14-17.09.2006. Opole.
30. VI Międzynarodowa Konferencja Torakochirurgiczna „Wrocław - Lwów”. 27-28.09.2007. Wrocław.
31. Akademia Lekarza Rodzinnego. Prezentacja przypadków: Zakażenia dolnych dróg oddechowych. Warszawa 30.05.2008.
32. Sympozjum Laryngologiczno-Pulmonologiczne „Zaburzenia oddychania podczas snu” 06.11.2010. Wrocław.
33. Konferencja: „ Mukowiscydoza” 22.01.2011. Wrocław.
34. XLV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. 12-14.09.2011. Lublin.
35. Konferencja: „XXXV Dzień Pulmonologiczny. Dni walki z gruźlicą i chorobami płuc” 20.10.2011. Kowary.
36. XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego 12-15.05.2012. Wisła. Prezentacja: Ocena wybranych parametrów limfangiogenezy u chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca.
37. Konferencja: „Nietypowe zakażenia układu oddechowego”. 30.06.2012. Wrocław.

38. Konferencja: Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń - zmiany płucne i ogólnoustrojowe. 15.12.2012. Wrocław.
39. Konferencja: Gruźlica - aktualne problemy kliniczne. 25.05.2013. Wrocław.
40. Konferencja: Gruźlica - trudne problemy w Polsce i Europie. 16.11.2013. Wrocław.
41. Konferencja: Przełom w Pneumonologii - Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna w leczeniu chorych z niewydolnością oddechową. 22.03.2014. Wrocław.

12. Staże

Staż krajowy w Samodzielnej Pracowni Bronchologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
16-27.03.1998 .Warszawa.

13. Certyfikaty

1. Certyfikat Good Clinical Practice Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce. 18-19. Listopad 2010.
2. Certyfikat ukończenia szkolenia: „Dokumentacja medyczna w placówkach służby zdrowia”.

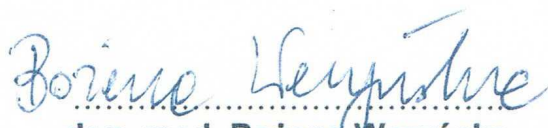
14. Nagrody

1. Nagroda Rektora -Nagroda zespołowa III stopnia za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo- badawczej . Wrocław, październik 1987.
2. Nagroda Rektora -Nagroda zespołowa III stopnia za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo- badawczej . Wrocław, czerwiec 1988.

3. Nagroda II stopnia zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego. 19.09.2006.
4. Nagroda Rektora -Nagroda zespołowa za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za cykl publikacji dotyczących czynników rokowniczych – markerów biologicznych i stanu ogólnego w raku płuca. Wrocław, 2010.

15. Recenzje

Recenzje prac w czasopismach polskich oraz zagranicznych z listy filadelfijskiej.


.....
dr n. med. **Bożena Weryńska**