

AUTOREFERAT

(w języku polskim)

dr n. wet. Anna Maria Badowska-Kozakiewicz



Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauki o Zdrowiu
Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka
Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n med. Jacek Przybylski

Warszawa, 2016

Spis treści:

1.	Imię i nazwisko.....	3
2.	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3.	Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	4
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.):	4
4.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego.....	5
4.2.	Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego [tabela 1] oraz oświadczenie habilitanta o jego procentowym udziale w ich realizacji.....	5-6
4.3.	Omówienie osiągnięcia naukowego.....	7-24
5.	Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – dydaktycznych.....	25
5.1.	Publikacje.....	25
5.1.1.	Publikacje oryginalne i przeglądowe.....	25-39
5.1.2.	Rozdziały w książkach międzynarodowych.....	39
5.1.3.	Rozdziały w książkach krajowych.....	39-40
5.1.4.	Redaktorstwo naukowe.....	40
5.2.	Kierowanie i udział w projektach badawczych.....	40
5.3.	Udział w konferencjach i kongresach naukowych.....	41-42
5.4.	Recenzowanie publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych.....	43
5.5.	Działalność organizacyjna oraz udział w zespołach eksperckich i konkursowych.....	43
5.6.	Działalność dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki.....	44-45
5.6.1.	Opieka naukowa nad studentami i doktorantami.....	45-46
5.6.2.	Studenckie Koło Naukowe Biologii Komórki Nowotworowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.....	46-47
5.6.3.	Popularyzacja Nauki.....	47
5.7.	Współpraca naukowo – badawcza z innymi ośrodkami naukowymi.....	47
5.8.	Nagrody za działalność naukową i dydaktyczną.....	47-48
5.9.	Kursy i szkolenia.....	48-49
5.10.	Członkostwo w Towarzystwach Naukowych.....	49
5.11.	Analiza bibliometryczna i podsumowanie całego dorobku naukowego i dydaktycznego na podstawie załącznika 6	50

1. Imię i nazwisko

ANNA MARIA BADOWSKA-KOZAKIEWICZ
ubiegająca się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Data urodzenia: 20.04.1981 rok

Adres do korespondencji: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
abadowska@wum.edu.pl

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

03/06/2005 r.

UZYSKANIE TYTUŁU ZAWODOWEGO MAGISTRA BIOLOGII

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, stacjonarne studia magisterskie na Wydziale Rolnictwa i Biologii, kierunek - Biologia, specjalność - biologiczne podstawy produkcji zwierzęcej. Praca magisterska zrealizowana w Katedrze Biologii Środowiskowej Zwierząt w Zakładzie Zoologii.

*Tytuł pracy magisterskiej: „Wpływ metali ciężkich na nicienie entomopatofilne *Steinernema feltiae* (Filipiev)”*

Promotor - dr Joanna Jarmuł

Recenzent - prof. dr hab. Zygmunt Jasiński

20/05/2009 r.

UZYSKANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA NAUK WETERYNARYJNYCH

Stopień doktora został nadany uchwałą Rady Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Główniej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie z dnia 20.05.2009 r.

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy - 2 i białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego suk” (wyróżnienie)

Promotor - prof. dr hab. Elżbieta Malicka

Recenzenci: prof. dr hab. Tadeusz Rotkiewicz, dr hab. Antonii Schollenberger, prof. nadzw. SGGW

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01/10/2009 do dnia dzisiejszego

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, *stanowisko adiunkta*

16/02/2009 – 30/09/2009

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, *stanowisko wykładowcy*

01/10/2008 – 30/07/2009

Polska Akademia Nauk, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego w Warszawie, Zakład Neurobiologii Oddychania, *stanowisko specjalisty*

01/10/2005 – 20/05/2009

Studium Doktoranckie w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Nauk Klinicznych, Zakład Patomorfologii, *stanowisko doktoranta*

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 powiązanych tematycznie publikacji oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)* dotyczących immunohistochemicznej analizy wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, jak również cykl publikacji przeglądowych dotyczących markerów w diagnostyce raka piersi oraz etiologii i patogenezy procesu nowotworowego, w tym rozdział w monografii krajowej.

Łączna wartość bibliometryczna cyklu 8 publikacji składających się na osiągnięcie naukowe wynosi **Impact Factor - 8,108; MNIŚW - 129** (w 8 publikacjach jestem pierwszym i korespondencyjnym* autorem).

W przedstawionym opisie cyklu prac pkt. 4.3 cytowane są publikacje wykazane w tabeli 1 pkt. 4.2., w której również znajduje się oświadczenie habilitanta dotyczące wykonanych prac oraz procentowego w nich udziału.

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Immunohistochemiczna analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.

4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy oraz oświadczenie habilitanta o jego procentowym udziale w ich realizacji [tabela 1]

Tabela 1. Cykl publikacji powiązanych tematycznie stanowiących osiągnięcie naukowe [*autor korespondencyjny]

1.A. PUBLIKACJE ORYGINALNE	
1.	<p>Badowska-Kozakiewicz AM*, Sobol M, Patera J, Kozłowski W. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in invasive breast cancer in women. Archives of Medical Sciences 2013, 9 (3): 466-471. IF - 1,890; MNiSW - 20,00 [Journal Citation Reports]</p> <p><i>Wkład własny: sformułowanie hipotezy badawczej, zaplanowanie i wykonanie doświadczeń, opracowanie i interpretacja wyników oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. <u>Mój wkład określam na 80%.</u></i></p>
2.	<p>Badowska-Kozakiewicz AM*, Liszcz A, Sobol M, Patera J. Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type. Analysis of 691 patients with IDC-NST. Archives of Medical Sciences 2015, DOI: 10.5114/aoms.2015.53964. IF - 1,812; MNiSW - 25,00 [Journal Citation Reports]</p> <p><i>Wkład własny: sformułowanie hipotezy badawczej, analiza danych medycznych, zaplanowanie i wykonanie doświadczeń tj. oznaczenie receptorów steroidowych oraz HER2 w grupie 691 pacjentek z IDC-NST za pomocą technik immunohistochemicznych, opracowanie i interpretacja wyników oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. <u>Mój wkład określam na 80%.</u></i></p>
3.	<p>Badowska-Kozakiewicz AM*, Sobol M, Patera J. Expression of hypoxia-inducible factor 1α in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes: correlation with steroid receptors, HER2 and EPO-R. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2016, 25 (4): 741-750. IF - 1,127; MNiSW - 15,00 [Journal Citation Reports]</p> <p><i>Wkład własny: sformułowanie hipotezy badawczej, zaplanowanie i wykonanie doświadczeń, opracowanie i interpretacja wyników oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. <u>Mój wkład określam na 90%.</u></i></p>

4. **Badowska-Kozakiewicz AM***, Sobol M, Patera J. Expression of multidrug resistance protein P-glycoprotein in correlation with markers of hypoxia (HIF-1 α , EPO, EPO-R) in invasive breast cancer with metastasis to lymph node. Archives of Medical Sciences, 2016, DOI: 10.5114/aoms.2016.62723
IF - 1,812; MNiSW - 25,00 [Journal Citation Reports]

Wkład własny: sformułowanie hipotezy badawczej, zaplanowanie i wykonanie doświadczeń, opracowanie i interpretacja wyników oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. Mój wkład określam na 85%.

1.B. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE

1. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Biological role of prolactin. Menopause Review 2012, 4: 305-308.
IF - 0,227; MNiSW - 15,00 [Journal Citation Reports]

Wkład własny: przegląd najnowszego piśmiennictwa, opracowanie koncepcji pracy oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. Mój wkład określam na 100%.

2. **Badowska-Kozakiewicz AM***, Budzik MP, Przybylski J. Hypoxia in breast cancer. Polish Journal of Pathology 2015, 66 (4): 337-346.
IF - 1,24; MNiSW - 15,00 [Journal Citation Reports]

Wkład własny: przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego tematyki zjawiska hipoksji w raku piersi, opracowanie koncepcji pracy oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. Mój wkład określam na 90%.

3. **Badowska-Kozakiewicz AM***, Budzik MP. Immunohistochemical characteristic of basal-like breast cancer. Contemporary Oncology 2016, DOI: 10.5114/wo.2016.56938
MNiSW - 14,00

Wkład własny: przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego potrójnie ujemnego raka piersi z uwzględnieniem typu podstawnego, opracowanie koncepcji pracy oraz przygotowanie publikacji, zgłoszenie publikacji do druku, poprawa całego artykułu w odpowiedzi na recenzje i korespondencja z redakcją. Mój wkład określam na 95%.

1.C. ROZDZIAŁ W MONOGRAFII O ZASIĘGU KRAJOWYM

1. **Badowska-Kozakiewicz AM***. „Patofizjologia człowieka” red. **Badowska-Kozakiewicz AM**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7. Rozdział II.17. Etiologia i patogenezę procesu nowotworowego, str. 513-534.

Wkład własny: przegląd najnowszego piśmiennictwa, opracowanie koncepcji rozdziału oraz przygotowanie rozdziału. Mój wkład procentowy określam na 100%.

Oświadczenia współautorów publikacji stanowiących cykl osiągnięcia naukowego określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie zamieszczono w załączniku numer 4.

4.3. Omówienie osiągnięcia naukowego

4.3.1. Wstęp

Rozdział w monografii o zasięgu krajowym - tabela 1/1.C poz.1 *Badowska-Kozakiewicz AM**. „Patofizjologia człowieka” red. *Badowska-Kozakiewicz AM*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7. Rozdział II.17. Etiologia i patogeniza procesu nowotworowego, str. 513-534.

Obecnie w onkologii coraz większe zainteresowanie budzą prace nad identyfikacją tzw. markerów, które umożliwiłyby bardziej precyzyjną, niż standardowe badanie histopatologiczne ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, rokowania czy też monitorowania skuteczności leczenia.

Jedno z takich badań stanowią oznaczenia markerów nowotworowych, które są wytwarzane przez komórki guza lub są uwalniane z komórek prawidłowych w odpowiedzi na obecność nowotworu. Zdarza się jednak tak, że zwiększone stężenie markera może utrzymywać się u pacjentów ze zmianami, które nie mają charakteru złośliwego. Ponadto poziom oznaczonych markerów może się utrzymywać w granicach normy, mimo obecności nowotworu. Takie sytuacje mają miejsce wówczas, gdy oznaczenie zostaje wykonane we wczesnym stadium rozwoju choroby. Na podstawie analizy zależności, wynikających z oddziaływań pomiędzy nowotworem a organizmem, molekularne markery prognostyczne podzielono na trzy grupy charakteryzujące: „biologię nowotworu”, wielkość i stadium rozwoju guza oraz odpowiedź organizmu na obecność zmian patologicznych. Oznaczenie ekspresji pierwszej grupy markerów wykonuje się na komórkach pierwotnej masy guza lub komórkach pochodzących z przerzutów.

W diagnostyce patomorfologicznej nowotworów istotne jest również określenie pochodzenia nowotworu. W tym celu wykorzystuje się immunohistochemiczne oznaczenia ekspresji w tkance nowotworowej markerów filamentów pośrednich, np. cytokeratyny, wimentyny czy aktyny.

Oznaczanie stężenia markerów niewątpliwie jest jedną z wielu metod wykorzystywanych w diagnostyce nowotworów.

Odkrywanie nowych markerów pozwala na doskonalsze metody diagnozowania nowotworów oraz stwarza podłoże do opracowania nowych strategii leczniczych.

Publikacja przeglądowa - tabela 1/1.B poz.3 *Badowska-Kozakiewicz AM**, *Budzik MP*. *Immunohistochemical characteristic of basal-like breast cancer. Contemporary Oncology* 2016, DOI: 10.5114/wo.2016.56938.

Rak piersi jest heterogenną grupą chorób, na którą składają się różnorodne jednostki kliniczno-patologiczne, identyfikowane w oparciu o badania mikroskopowe zgodnie z kryteriami przyjętymi przez WHO. Diagnostyka patomorfologiczna raka piersi polega na określeniu grupy parametrów, które odgrywają istotną rolę w postępowaniu leczniczym. Zdefiniowano i wyróżniono wiele czynników ryzyka zachorowania na raka piersi, wśród najważniejszych wyróżnia się: płeć żeńską, wiek, wczesny wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, późny wiek ostatniej miesiączki, pierwszy poród w starszym wieku zakończony żywo urodzonym dzieckiem, długotrwała hormonalna terapia zstępcza, wcześniejsza ekspozycja na promieniowanie jonizujące, wysoki wskaźnik BMI u młodych

kobiet, długotrwała antykoncepcja hormonalna i nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*.

Czynniki prognostyczne pozwalają określić przebieg choroby niezależnie od zastosowanego leczenia. Powszechnie uznanymi czynnikami prognostycznymi w raku piersi są: wielkość guza, stan okolicznych węzłów chłonnych oraz typ histologiczny nowotworu. Również istotną uwagę zwraca się na niektóre cechy mikroskopowe nowotworu takie jak stopień histologicznej złośliwości, a także obecność komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych. Istotne znaczenie dla wyboru metody leczenia, jak również rokowania mają czynniki predykcyjne, które wskazują na potencjalną odpowiedź na planowane leczenie. Uznaniem czynnikami predykcyjnymi są receptory estrogenowe i progesteronowe oraz HER2.

Poszukiwanie ciągle nowych markerów oraz badanie ich specyficzności i wzajemnej korelacji jest wyzwaniem dla współczesnej onkologii.

4.3.2. Cel osiągnięcia naukowego

Celem osiągnięcia naukowego była immunohistochemiczna analiza ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 α (HIF-1 α), erytropoetyny (EPO), receptora dla erytropoetyny (EPO-R) i glikoproteiny-P oraz ich wzajemnych korelacji w powiązaniu z analizą uznanych czynników kliniczno-patologicznych w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.

Cel został zrealizowany w następujących zadaniach:

1. Analiza fragmentów guzów pierwotnych od pacjentek z rakiem piersi w latach 2009-2013 pod względem lokalizacji ogniska pierwotnego [przewody, zrazik], typu histologicznego [ocena mikroskopowa według WHO], inwazyjności [przedinwazyjne, inwazyjne] - badania retrospektywne.
2. Analiza fragmentów guzów pierwotnych od pacjentek z rakiem piersi w latach 2009-2013 pod względem czynników ryzyka takich jak: wiek oraz czynników rokowniczych takich jak: wielkość ogniska pierwotnego, zajęcie węzłów chłonnych [liczba zajętych węzłów chłonnych], stopień histologicznej złośliwości - badania retrospektywne.
3. W grupie pacjentek - badania retrospektywne [zadanie 1 i 2] została przeprowadzona immunohistochemiczna ocena predykcyjnego znaczenia immunofenotypów komórek nowotworowych w pierwotnych ogniskach raka piersi w oparciu o ekspresję:
 - receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER, PR),
 - HER2.

Publikacja oryginalna - tabela 1/1.A. poz.1 *Badowska-Kozakiewicz AM*, et al. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptor in invasive breast cancer in women. Archives of Medical Science 2013, 9(3):466-471.*

4. Analiza histopatologiczna raków naciekających przewodowych bez specjalnego typu (IDC-NST) – ocena korelacji pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości, wielkością guza i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych – badania retrospektywne.

[Publikacja oryginalna - tabela 1/1.A. poz.2](#) **Badowska-Kozakiewicz AM***, et al. *Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type. Analysis of 691 patients with IDC-NST. Archives of Medical Sciences, 2015, DOI: 10.5114/aoms.2015.53964.*

5. Analiza fragmentów guzów pierwotnych od pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w latach 2013-2015 zebranych w ramach prospektywnych badań naukowych (grupa 58 pacjentek) pod względem wieku, lokalizacji ogniska pierwotnego, typu histologicznego, wielkości ogniska pierwotnego, zajęcia węzłów chłonnych i stopnia histologicznej złośliwości.

6. W grupie pacjentek - badania prospektywne [zadanie 5] została przeprowadzona immunohistochemiczna ocena predykcyjnego znaczenia immunofenotypów komórek nowotworowych w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w oparciu o ekspresję:

- receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER, PR),
- HER2.

Na podstawie ww. badań immunohistochemicznych [zadanie 6], biorąc pod uwagę podstawowy profil immunohistochemiczny (ER/PR/HER2) wyodrębniono cztery grupy pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych: grupa pierwsza: ER-/PR-/HER2-; grupa druga: ER-/PR-/HER2+; grupa trzecia: ER+/PR+/HER2+; grupa czwarta: ER+/PR+/HER2-.

7. W czterech grupach pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych o różnym podstawowym profilu immunohistochemicznym (ER/PR/HER2) została przeprowadzona immunohistochemiczna ocena ewentualnie nowych czynników prognostycznych oraz ich wzajemnych korelacji w powiązaniu z analizą uznanych czynników kliniczno-patologicznych w oparciu o:

- immunohistochemiczną analizę ekspresji HIF-1 α w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w powiązaniu z ekspresją ER, PR, HER2 oraz z czynnikami rokowniczymi takimi jak: typ histologiczny, wielkość ogniska pierwotnego i stopień histologicznej złośliwości, a także w powiązaniu z ekspresją EPO-R i obecnością obszarów martwicy,
- immunohistochemiczną analizę ekspresji glikoproteiny-P w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w powiązaniu z ekspresją ER, PR, HER2 i markerami hipoksji (HIF-1 α , EPO, EPO-R) oraz z czynnikami rokowniczymi takimi jak: typ histologiczny, wielkość ogniska pierwotnego i stopień histologicznej złośliwości.

[Publikacja oryginalna - tabela 1/1.A. poz.3](#) **Badowska-Kozakiewicz AM***, et al. *Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes: correlation with steroid receptors, HER2 and EPO-R. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2016, 25 (4):741-750;*

[Publikacja oryginalna - tabela 1/1.A. poz.4](#) **Badowska-Kozakiewicz AM***, et al. *Expression of multidrug resistance protein P-glycoprotein in correlation with markers of hypoxia (HIF-1 α , EPO, EPO-R) in invasive breast cancer with metastasis to lymph node. Archives of Medical Sciences, 2016, DOI: 10.5114/aoms.2016.62723;*

4.3.3. Materiał i metodyka

Badania wykonano na wycinkach (fragmentach) guzów pierwotnych gruczołu sutkowego, pobranych od pacjentek w trakcie zabiegów operacyjnych w latach 2009-2013 – badania retrospektywne [zadanie 1, 2, 3, 4] oraz na wycinkach guzów pierwotnych pochodzących od pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w latach 2013-2015 [zadanie 5, 6 i 7].

Wybrane markery na skrawkach parafinowych z materiału utrwalonego w formalinie oznaczono przy zastosowaniu technik immunohistochemicznych. Szczegółowy opis zastosowanych rozwiązań, a także opis stosowanych analiz statystycznych znajduje się w każdej z oryginalnych prac stanowiących osiągnięcie naukowe.

[Publikacje oryginalne - tabela 1/1.A. poz. 1, 2, 3, 4.](#)

4.3.4. Wyniki badań

4.3.4.a. Immunohistochemiczna ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz HER2 w pierwotnych ogniskach inwazyjnego raka piersi [Zadanie 1, 2 i 3]

[Publikacja przeglądowa - tabela 1/1.B. poz.1](#) *Badowska-Kozakiewicz AM*. Biological role of prolactin. Menopause Review 2012, 4:305-308.*

[Publikacja oryginalna - tabela 1/1.A. poz.1](#) *Badowska-Kozakiewicz AM*, et al. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptor in invasive breast cancer in women. Archives of Medical Science 2013, 9(3):466-471.*

Gruczoł piersiowy podlega wpływom różnych hormonów: estrogenów, progesteronu, prolaktyny, kortykosteroidów czy też hormonu wzrostu, a jego stan i funkcje warunkowane są homeostazą hormonalną organizmu. Wiadome jest, że czynniki hormonalne odpowiadają za stan fizjologiczny i morfologiczny gruczołu sutkowego.

Ważną rolę w transformacji nowotworowej gruczołu piersiowego odgrywają estrogeny, to im najwięcej uwagi poświęcono w piśmiennictwie. Badaczem, który jako pierwszy zasugerował, że rak piersi jest nowotworem hormonozależnym, był Schinzinger, miało to miejsce w 1889 roku. Hipotezę Schinzingera potwierdził siedem lat później Beatson, wykonując obustronne usunięcie jajników u kobiety przed menopauzą z nieoperacyjną wznową raka piersi. Po upływie ośmiu miesięcy od zabiegu autor stwierdził u chorej całkowity zanik tkanki nowotworowej (Beatson 1896). Zaobserwowany związek między czynnością jajników a przebiegiem raka piersi stanowił punkt wyjścia do dalszych badań, które nabrały tempa po wyizolowaniu estrogenów z płynu pęcherzykowego jajników przez Allena w 1923 roku (Allen i Doisy 1923). Przełom w badaniach nad hormonozależnością nastąpił w latach 60. XX w., kiedy to opisano mechanizm łączenia estradiolu i progesteronu ze swoistymi receptorowymi białkami cytoplazmatycznymi w komórkach. Dalsze badania nad receptorem estrogenowym potwierdziły, że oprócz udziału w fizjologicznych przemianach zachodzących w czasie rozwoju i różnicowania gruczołu piersiowego, odgrywa on również kluczową rolę w mechanizmie hormonalnego uwarunkowania raka piersi (Jensen 1960; Ginsburg i Vanderhaar 1995).

Odkrycie receptorów estrogenowych rzuciło zatem nowe światło na patogenezę raka piersi.

[Publikacja przeglądowa - tabela 1/1.B. poz.3](#) *Badowska-Kozakiewicz AM**, Budzik MP. *Immunohistochemical characteristic of basal-like breast cancer. Contemporary Oncology* 2016, DOI: 10.5114/wo.2016.56938

Oznaczanie receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz białka HER2 stało się rutynowym postępowaniem pozwalającym na oszacowanie rokowania w raku piersi. Za pomocą immunohistochemii, a w określonych przypadkach również za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) można wyróżnić podtypy biologiczne raka piersi (luminalny A, luminalny B, HER2 – dodatni i potrójnie ujemny).

[Publikacja oryginalna – tabela 1/1.A poz.1](#) *Badowska-Kozakiewicz AM**, et al. *Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in invasive breast cancer in women. Archives of Medical Sciences* 2013, 9(3):466-471.

Ocena ekspresji ER, PR, HER2 na chwilę obecną uważana jest za niezbędny element w celu podjęcia procesu terapeutycznego. U większości chorych stwierdza się receptory estrogenowe i progesteronowe, w niewielkiej grupie chorych stwierdza się obecność tylko jednego z receptorów, zaś u nielicznych stwierdza się brak obu receptorów. Guzy ER/+ charakteryzują się wolniejszym wzrostem i związane są z lepszym rokowaniem, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych w komórkach raka piersi wiąże się z prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie hormonalne. U pacjentek, u których brak jest tych receptorów szansę na uzyskanie remisji może osiągnąć mniej niż 10% leczonych (Elledge et al. 2000, Hawkins 2000).

Ekspresja receptora estrogenowego i progesteronowego stanowi istotny czynnik predykcyjny, ze względu na to, że odsetek odpowiedzi na leczenie hormonalne jest ściśle związane z obecnością receptorów ER i PR. Ocena profilu ekspresji receptorów pozwala na przewidzenie reakcji raka piersi na leczenie hormonalne. Im wyższa zawartość ER i PR w raku piersi, tym większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na hormonoterapię. U chorych z zaawansowanym rakiem piersi, sklasyfikowanym jako rak ER/-/ PR/-/, odsetek odpowiedzi na leczenie hormonalne wynosi 10%, u chorych ER/-/ PR+/+ 32%, u chorych ER+/+ PR +/- 40%, zaś u chorych ER+/+ PR+/+ 73%. Występowanie ekspresji ER i PR jest związane z typem histologicznym raka piersi, raki zrazikowe i cewkowe cechują się dużą częstością występowania receptora estrogenowego i progesteronowego. W tych typach raków receptory występują w większym odsetku przypadków niż w rakach przewodowych. Takie same zależności naukowcy wykazali w odniesieniu do receptora progesteronowego. W piśmiennictwie dominuje pogląd, że występowanie ekspresji receptora estrogenowego pozostaje w odwrotnym związku z wielkością guza pierwotnego (Nadji et al. 2005, Lower et al. 2005, Stonelake et al. 2004, Ogawa et al. 2004, Berger et al. 1991, Takashim et al. 2001, Chow i Ho 2000). Podobny związek opisano dla receptora progesteronowego, lecz nie wszyscy autorzy to potwierdzają. Ekspresja receptorów estrogenowych pozostaje także w związku z wiekiem i występowaniem menopauzy. Ekspresja ER jest częściej wykrywana w rakach piersi u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą (a tym samym statystycznie częściej u kobiet starszych niż młodszych). Ekspresja ER i PR nie jest stała i zmienia się wraz z postępem choroby. Zazwyczaj liczba komórek wykazujących ekspresję receptorów ER i /lub PR stopniowo spada wraz z postępem choroby, przykładem tego jest odwrotny związek między ekspresją ER, a wielkością guza pierwotnego. Autorzy są zgodni, że rokowanie chorych, których raki wykazują ekspresję receptora estrogenowego i/ lub progesteronowego, jest lepsze niż chorych, których raki nie wykazują takiej ekspresji (Bozcuk et al. 2001,

Brankaic et al. 2011, Allemani et al. 2004). Jednak zdania na temat wartości stanu receptorów estrogenowych i progesteronowych jako czynnika rokowniczego są podzielone.

Liczne badania naukowe dowodzą, że ekspresja HER2 w nowotworach złośliwych wpływa na ich odmienne zachowanie biologiczne w porównaniu do nowotworów niewykazujących zmian w genie *HER2*. Wiadomo, że rak piersi, rak jajnika, rak płuc, rak pęcherza moczowego i rak trzustki o fenotypie HER2 dodatnim charakteryzują się gorszym przebiegiem klinicznym. Najwięcej badań dotyczących nadekspresji białka HER2 oraz jego znaczenia prognostycznego i predykcyjnego została przeprowadzona na rakach piersi. HER2 odgrywa ważną rolę w regulowaniu przeżycia komórek, ich proliferacji, różnicowaniu i tworzeniu przerzutów. Nadekspresja białka HER2, która jest zwykle konsekwencją amplifikacji genu *HER2* jest obecna w około 30% raków piersi. Wśród kobiet z HER2 dodatnimi nowotworami piersi obserwuje się guzy o agresywnym przebiegu, co ma duże znaczenie u pacjentek, u których nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych. Amplifikacja tego genu związana jest z krótszym czasem do nawrotu choroby we wszystkich stopniach zaawansowania, a u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych również z krótszym czasem przeżycia (Slamon et al. 1987, Paterson et al. 1991, Benz et al. 1992, Kłosowska et al. 2002, Piotrowski et al. 2012).

W badaniach własnych w grupie kobiet poniżej 50 roku życia, ekspresję HER2 stwierdzono w 17% przypadków, a u 83% nie wykazano ekspresji HER2. U pacjentek powyżej 50 roku życia, ekspresję HER2 wykazano w 14% przypadków, natomiast brak ekspresji HER2 wykazano u 86% kobiet. Z dostępnych w piśmiennictwie danych wynika, że wśród kobiet w wieku przedmenopauzalnym rak sutka rokuje gorzej, nie można wykluczyć, że gorszy przebieg choroby w tej grupie wiekowej związany jest z nadekspresją HER2 (Borg et al. 1990, Andrulis et al. 1998).

W badaniach własnych uwzględniając typ histologiczny guza ekspresję HER2 obserwowano w 19% inwazyjnych raków przewodowych (IDC), a w inwazyjnych rakach zrazikowych (ILC) nie stwierdzono ekspresji HER2. Wyniki badań własnych są zbliżone do danych z piśmiennictwa, gdzie nadekspresję HER2 stwierdzono w ok. 15-30% przypadków raka piersi (Andrulis et al. 1998, Ross et al. 1998, Kłosowska et al. 2002).

W badaniach własnych uwzględniając stopień histologicznej złośliwości ekspresję HER2 najczęściej obserwowano w inwazyjnych rakach ocenionych jako G2, zaś w rakach G1 nie stwierdzono ekspresji HER2.

Nie zaobserwowano związku między typem histologicznym guza, jego stopniem histologicznej złośliwości, a ekspresją HER2. W grupie 137 chorych na raka gruczołu piersiowego bez przerzutów do węzłów chłonnych (pN0) nadekspresję HER2 stwierdzono w 8,2% przypadków. Analizując przedoperacyjny stopień zaawansowania badanych raków i ekspresję HER2 wykazano, że najliczniejszą grupą wykazującą ekspresję tego receptora były raki, których wielkość została oceniona jako T1c i T2. W guzach ocenionych jako T1c ekspresję HER2 stwierdzono w 7,4%, a w guzach T2 w 6,5% przypadków. W badaniach własnych nie zaobserwowano związku między wielkością guza, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, a ekspresją HER2, podobne wyniki przedstawili w swoich pracach Huang et al. (2005).

W badanym materiale wśród pacjentek z ekspresją receptorów dla estrogenów nadekspresję HER2 stwierdzono u 60% chorych, a z dodatnimi receptorami dla progesteronu u 43% chorych, podobne wyniki uzyskali Nidal et al. (2005). Wśród pacjentek z ujemnymi receptorami dla estrogenów nadekspresję HER2 stwierdzono u 40% chorych, a z ujemnymi receptorami dla progesteronu nadekspresję HER2 wykazano u 57% chorych. Wśród pacjentek z ekspresją jednocześnie receptorów dla estrogenów i progesteronu ER+/PR+ 42% stanowiły

chore, u których w guzach stwierdzono nadekspresję HER2 ($p=0,0022$). W grupie pacjentek ER+/PR-, nadekspresję HER2 wykazano u 18% kobiet ($p=0,3999$), w grupie ER-/PR- nadekspresję HER2 obserwowano u 40% chorych ($p=0,0027$). W grupie ER-/PR+ nie stwierdzono nadekspresji HER2. Na podstawie analizy danych stwierdzono istotne statystycznie zależności pomiędzy brakiem i obecnością ekspresji ER, a HER2 ($p=0,0211$). Podobnie wyglądają wyniki dla związku pomiędzy ekspresją PR, a HER2, gdzie wykazano istotną statystycznie zależność ($p=0,003$). Oceniono również frekwencję HER2 dla guzów G1 i G2 oraz G3 w zależności od statusu hormonalnego. Wśród guzów G1 i G2 o statusie hormonalnym ER+/PR+ ekspresję HER2 stwierdzono w 9 guzach, a w guzach G3 o tym samym statusie hormonalnym ekspresję HER2 stwierdzono w 8 guzach, nie wykazano istotnych zależności statystycznych ($p>0,05$).

4.3.4.b. Kliniczno - patologiczna charakterystyka inwazyjnego raka przewodowego bez specjalnego typu „no special type” (IDC-NST) [Zadanie 4]

Publikacja oryginalna – tabela 1/1.A poz.2 *Badowska-Kozakiewicz AM*, et al. Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type. Analysis of 691 patients with IDC-NST. Archives of Medical Sciences 2015, DOI: 10.5114/aoms.2015.53964*

W badaniach własnych inwazyjny rak przewodowy bez specjalnego typu stanowił ponad 60%, a wśród nich największy odsetek stanowiły te, które ocenione zostały jako G2 (53,96%) i G3 (28,98%). Pod względem wielkości guza najczęściej wśród IDC-NST stwierdzano guzy oceniane jako T1c (34,59%) oraz T2 (35,31%). Oceniono również obecność przerzutów do węzłów chłonnych i stwierdzono, iż w 45,44% przypadków IDC-NST brak jest przerzutów do węzłów chłonnych. W badaniach dotyczących analizy histopatologicznej inwazyjnego raka przewodowego bez specjalnego typu wykazano istotną zależność statystyczną pomiędzy obecnością przerzutów do węzłów chłonnych a stopniem histologicznej złośliwości ($N0/G1-G3 p=0.0103$; $N1A/G1-G3 p=0.0498$; $N1B/G1-G3 p<0.001$; $N3/G1-G3 p=0.0027$; $N4/G1-G3 p<0.001$), również wykazano istotność statystyczną pomiędzy obecnością przerzutów do węzłów chłonnych a wielkością guza ($N0/T1-T4 p=0.00295$; $N1B/T1-T4 p<0.001$; $N2/T1-T4 p<0.001$; $N2A/T1-T2 p<0.001$; $N4/T1-T4 p<0.001$; $Nx/T1-T4 p=0.0447$), wykazano również istotne statystycznie zależności pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości a wielkością guza ($G1/T1-T4 p<0.001$; $G1/2/T1-T4 p<0.001$; $G2/3/T1-T4 p<0.0267$). Analizując stopień zaawansowania klinicznego inwazyjnych raków przewodowych bez specjalnego typu wykazano, że najliczniejszą grupę stanowiły raki o drugim stopniu zaawansowania klinicznego (pT1N0 (39.74%), pT2N0 (25.26%), pT1N1 (14.90%) i pT2N1(12.52%).

4.3.4.c. Immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 α i receptora dla erytropoetyny w pierwotnych ogniskach rakach piersi z przerzutami do węzłów chłonnych [Zadanie 5, 6 i 7]

Istnieje szereg czynników takich jak: Bcl2, Bax, Cox-2, czy też P-gp, które odgrywają kluczową rolę w procesie karcinogenezy i rozwoju raka, lecz w związku z brakiem wystandaryzowanych metod oceny, jak również brakiem dowodów na znaczenie prognostyczne, nie są one obecnie stosowane w rutynowej diagnostyce patomorfologicznej raka piersi, a są intensywnie badane.

Wykazano, że w przypadkach nowotworów bez przerzutów do węzłów chłonnych istotnym dla rokowania i prognozowania okazał się: wiek pacjentki, typ histologiczny nowotworu, stopień złośliwości histologicznej, aktywność proliferacyjna, ploidia DNA. W związku z tym w ocenie nowotworów piersi na chwilę obecną brane są pod uwagę: markery aktywności proliferacyjnej (indeks mitotyczny, odsetek komórek w fazie S cyklu komórkowego, ekspresja antygeny jądrowego Ki67 i PCNA), ploidia DNA, ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz białka HER2.

Publikacja przeglądowa - tabela 1/1B poz.2 *Badowska-Kozakiewicz AM*, et al. Hypoxia in breast cancer. Polish Journal of Pathology 2015, 66(4):337-346.*

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie zjawiskiem hipoksji w guzach nowotworowych oraz zwiększoną aktywnością HIF-1 α , będącego wskaźnikiem hipoksji, uznanego za jeden z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za aktywację angiogenezy nowotworowej.

Hipoksją dla większości komórek jest spadek stężenia tlenu poniżej 2%, przy czym wartość 1-2% uważa się za stan umiarkowanej hipoksji, zaś przy stężeniu poniżej 0,2% mówimy o głębokiej hipoksji i anoksji. Komórki w takiej sytuacji aby przetrwać muszą przystosować się do nowo zaistniałych warunków, przestawiając swój metabolizm na beztlenowy albo przywrócić odpowiednie utlenowanie tkanek. Komórki nowotworowe są szczególnie narażone na hipoksję z powodu na ich niewystarczające unaczynienie. Niedobór tlenu jest zatem cechą większości nowotworów, szczególnie złośliwych i szybko rosnących. Warunki beztlenowe powodują selekcję komórek, które uległy mutacjom umożliwiającym im przeżycie w warunkach niedotlenienia.

Jednym z najważniejszych zabezpieczeń przed nowotworami są białka zwane antyonkogenami. Przykładem jest białko p53, będące kluczowym punktem w odpowiedzi komórki na stres, indukowany przez uszkodzenie DNA czy hipoksję i determinującym los komórki. W wielu badaniach naukowych wykazano zależność między ekspresją HIF-1 α , a p53. Stabilizacja p53 następuje w warunkach głębokiej hipoksji (poniżej 1% tlenu) oraz anoksji w odróżnieniu od HIF-1 α , którego ekspresja wzrasta już w warunkach łagodnej hipoksji. Istnieją przypuszczenia, że w stanie przedłużającej się hipoksji dochodzi do konkurencji pomiędzy p53 a HIF-1 α o wiązanie z p300. Dalsze badania nad biologicznym znaczeniem interakcji pomiędzy p53 a HIF-1 α mogą mieć kluczowe znaczenie w terapii nowotworów.

Czynniki wzrostu są odpowiedzialne za parakryne i autokryne przekazywanie sygnałów między komórkami. Wiążąc się z receptorem powierzchniowym komórki, uruchamiają kaskadę kinaz, modulujących funkcję HIF-1 α . Cytokiny mogą pobudzać szlak PI3K lub szlak kinaz MAPK. Zidentyfikowano wiele czynników wzrostu regulujących HIF-1 α zarówno w czasie normoksji, jak i hipoksji m.in. EGF, IGF-1, bFGF. Ponieważ HIF-1 α jest odpowiedzialny za adaptację komórek do stanu hipoksji, w związku z czym geny, które są uruchamiane przez HIF1 odpowiedzialne będą za poprawę dostawy tlenu, przestawienie metabolizmu na procesy beztlenowe, a także hamowanie apoptozy komórek.

Do pierwszej grupy należą substancje biorące udział w angiogenezie (VEGF, VEGF-R), regulacji napięcia ściany naczyń (iNOS) oraz erytropoezie (EPO). Drugą grupę stanowią enzymy glikolityczne, transportery glukozy. A do trzeciej grupy należą czynniki wzrostu takie jak: IGF-1, TGF- α oraz białka hamujące apoptozę indukowaną przez hipoksję. Z punktu widzenia komórek nowotworowych ważnymi substancjami indukowanymi przez HIF1 są też enzymy trawiące macierz zewnątrzkomórkową, białka hamujące różnicowanie oraz glikoproteina-P, odpowiedzialna za oporność na niektóre chemioterapeutyki. Hipoksja jest

charakterystyczna dla guzów litych, przyczyniają się do niej zaburzenia w liczbie, budowie i funkcji naczyń guza, brak kontaktu między komórkami nowotworowymi, a światłem naczyń. Te czynniki powodują pogorszenie dostawy tlenu do komórek nowotworowych, co w konsekwencji powoduje selekcję komórek opornych na apoptozę, ponadto liczne podziały mitotyczne, niekontrolowane namnażanie oraz modyfikację metabolizmu, a także stymuluje angiogenezę.

Dane z piśmiennictwa sugerują, że HIF-1 α może przyczyniać się do niestabilności genetycznej komórek nowotworowych. Konieczna wydaje się być obecność p53 w tym procesie, co pozwala przypuszczać, że HIF-1 α przyczynia się do powstania mutacji genomu we wszystkich etapach rozwoju nowotworu, ponieważ większość złośliwych nowotworów traci ekspresję dzikiego p53. Ekspresja HIF-1 α odzwierciedla stan niedotlenienia komórek, a jego zwiększoną ekspresję stwierdzono w przypadkach większości nowotworów, ich przerzutów oraz niektórych zmianach przednowotworowych. Już niewielka ilość komórek wykazujących nadekspresję HIF-1 α może przyspieszyć wzrost guza, co wskazuje na to iż jego nadekspresja wiąże się z niekorzystnym rokowaniem terapii przeciwnowotworowych. W medycynie ludzkiej stwierdzono ekspresję HIF-1 α między innymi w raku piersi, raku płuc oraz nowotworach mózgu.

Mimo licznych badań dotyczących ekspresji HIF-1 α w raku piersi u kobiet, nadal nie jest do końca znany mechanizm działania tego czynnika oraz skąpe są dane dotyczące jego powiązań z klasycznymi uznanymi czynnikami prognostycznymi takimi jak np. ekspresja antygenu jądrowego Ki-67, receptorów steroidowych, HER2, a także ze wskaźnikami angiogenezy, czy też ekspresją glikoproteiny-P oraz obecnością obszarów martwicy w masie guza.

Z badań prowadzonych wśród ludzi wiadomo, że ekspresja HIF-1 α wiąże się ze złą prognozą. Wysoka ekspresja HIF-1 α jest powszechna w rakach, dlatego autorzy badań sugerują, że może brać udział w karcinogenezie, a także w stymulowaniu procesu angiogenezy, co promuje wzrost raków, a także ich inwazyjność.

Rola HIF-1 α w progresji nowotworów nie ogranicza się tylko do stymulacji angiogenezy, ale zapewnia przystosowanie do funkcjonowania w warunkach niedotlenienia oraz ułatwia ich przeżycie i rozprzestrzenianie. HIF-1 α jest w stanie hamować indukowaną przez hipoksje śmierć komórki. W różnych nowotworach zaobserwowano korelację pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a spadkiem podatności na apoptozę stymulowaną hipoksją. Nadekspresja HIF-1 α wiąże się też z opornością nowotworów na niektóre stosowane terapie np. radioterapie, terapię fotodynamiczną, chemioterapie. W związku z tym, że dobrze poznano mechanizmy regulujące HIF-1 α w warunkach fizjologicznych, to jego funkcjonowanie w warunkach patologicznych np. nowotworach nadal pozostaje niejasne.

Pomimo wielu kontrowersji i sprzecznych doniesień, dotyczących roli HIF-1 α w biologii nowotworów, jest on bardzo atrakcyjnym celem w terapii przeciwnowotworowej, a lepsze zrozumienie jego funkcji w patologii może rzucić nowe światło na proces onkogenezy.

Uważa się, iż HIF-1 α może indukować transkrypcje genu *EPO*, którego produktem jest erytropoetyna będąca fizjologicznym regulatorem erytropoezy wrażliwym na niedotlenienie. Biologiczne działanie erytropoetyny polega na pobudzaniu erytropoezy na drodze stymulacji proliferacji i różnicowania komórek prekursorowych układu czerwonokrwinkowego do dojrzałych erytrocytów. Działanie erytropoetyny nie jest jednak ograniczone tylko do układu krwiotwórczego. W piśmiennictwie wiele danych wskazuje, że erytropoetyna jest cytokiną o działaniu autokrynnym i parakrynnym i oddziałuje na wiele tkanek niehematologicznych. Miejscowe wytwarzanie erytropoetyny wykazano w tkance nerwowej, drogach rodnych i łożysku, a ekspresję receptora dla erytropoetyny stwierdzono między innymi w nerkach, płucach i tkance mięśniowej. Obecność receptorów dla

erytropoetyny wykryto ponadto w wielu nowotworach: gruczolakoraku jelita grubego, rakach żołądka, płuc, piersi, nowotworach głowy i szyi, guzach nerki oraz raku gruczołu krokowego.

Zdolność erytropoetyny do pobudzania angiogenezy dotyczy zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych. Ekspresja receptora erytropoetyny dla komórek nowotworowych i komórek śródbłonna naczyń sugeruje, że erytropoetyna może bezpośrednio wpływać na wzrost guza i hamować apoptozę, a także indukować progresję nowotworu lub powstawanie przerzutu. Sugeruje się, że może zmieniać wrażliwość komórek nowotworowych na chemio- i radioterapię.

Dotychczasowe badania raka piersi u kobiet wykazały obecność ekspresji HIF-1 α zarówno w cytoplazmie, jak i w jądrze komórkowym komórek rakowych, lecz nie uzyskano pełnej odpowiedzi, co do związku tej ekspresji z innymi markerami prognostycznymi.

Publikacja oryginalna - tabela 1/1A.poz.3 *Badowska-Kozakiewicz AM*, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in invasive breast cancer with metastasis to lymph nodes: correlation with steroid receptors, HER2 and EPO-R. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2016, 25 (4):741-750.*

W większości nowotworów mamy do czynienia ze zjawiskiem przewlekłej hipoksji, jest to spowodowane niedoborem naczyń krwionośnych lub też niedorozwojem strukturalnym i funkcjonalnym istniejących naczyń, które nie są w stanie zaopatrzyć w tlen intensywnie proliferującej tkanki nowotworowej. Hipoksja w guzach jest wynikiem wzrostu aktywności metabolicznej i zużycia tlenu przez gwałtownie proliferujące komórki guza oraz spadku pH w otaczającym środowisku. Komórki zlokalizowane najbliżej naczyń są zaopatrywane w relatywnie wysokie stężenie tlenu, które spada w miarę odległości od naczynia. Nowotworom zwłaszcza złośliwym często towarzyszą ogniska martwicy, w których komórki giną na skutek niewystarczającej dostawy tlenu. Również w nowotworach hipoksja powoduje selekcję komórek o bardziej złośliwym fenotypie, zdolnych do funkcjonowania w niekorzystnym środowisku. W warunkach hipoksji dochodzi do aktywacji szeregu procesów przystosowawczych związanych z aktywacją metabolizmu beztlenowego, nasileniem neowaskularyzacji, zmianami regulacji cyklu komórkowego, nasiloną proliferacją. Procesy te mają na celu przystosowanie komórek do przeżycia w trudnych warunkach zmniejszonej podaży tlenu. Dodatkowo hipoksja wpływa na oddziaływania międzykomórkowe, aktywuje inwazję i migrację, co zwiększa potencjał komórek do inwazji, czyniąc komórki zdolnymi do inicjowania przerzutów. Komórki, które aktywują tą odpowiedź i generują bardziej agresywny fenotyp, podlegają selekcji z populacji guza przez pojawienie się niestabilności genetycznej wywołanej hipoksją. Żeby przeżyć i rosnąć w trudnych warunkach hipoksji komórki aktywują szereg mechanizmów adaptacyjnych takich jak: zmiana metabolizmu na beztlenowy, oporność na apoptozę, zdolność do niekontrolowanej replikacji, niestabilność genomowego DNA, unikanie reakcji immunologicznej, indukcja angiogenezy, migracja do regionów mniejszej hipoksji w organizmie.

W świetle powyższych informacji istotne wydawało się podjęcie badań, których celem była immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 α w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych w powiązaniu z ekspresją ER, PR, HER2 oraz z czynnikami rokowniczymi takimi jak: typ histologiczny, wielkość ogniska pierwotnego i stopień histologicznej złośliwości, a także w powiązaniu z ekspresją EPO-R i obecnością obszarów martwicy.

Korelację hipoksji ze złym rokowaniem zaobserwowano w wielu nowotworach takich jak: rak piersi, rak płuc, rak jelita grubego, rak szyjki macicy. W szeregu prac dotyczących chorych na raka piersi, nowotwory mózgu, raka szyjki macicy i nowotwory narządów głowy i szyi wykazano, że nadekspresja białka HIF-1 α jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i prognostycznym, zwłaszcza w leczeniu napromienianiem. W badaniach Fillesa et al. (2005) oraz Volma et al. (2000), dotyczących płaskonabłonkowego raka jamy ustnej i niedrobnokomórkowego raka płuc, autorzy stwierdzili, że nadekspresja białka HIF-1 α jest związana z wyższym prawdopodobieństwem przeżyć chorych po radioterapii. Jednak należy zauważyć, że takie wnioski mogą być wynikiem niewielkiej liczby chorych w badaniach, a także brakiem jednorodności grup w zaawansowaniu guzów i sposobie ich leczenia.

Nadekspresja białka HIF-1 α jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, gdyż białko to stymuluje proces angiogenezy, tę hipotezę potwierdził w swoich pracach Gorski et al. (1999) wykazując korelację pomiędzy zwiększonym poziomem cytokiny VEGF po napromienianiu, a wyższą przeżywalnością komórek śródbłonna naczyń i szybszym wzrostem nowotworów mysich.

van der Groep et al. (2013) w swoich badaniach obserwował ekspresję HIF-1 α u 63% pacjentek z mutacją *BRCA1*, 62% z mutacją *BRCA2* i 34% z brakiem mutacji *BRCA1* i *BRCA2*. W badaniach Gruber et al. (2004) 44% pacjentek nie wykazywało ekspresji HIF-1 α , w 33% badacze stwierdzili umiarkowaną ekspresję HIF-1 α , zaś w przypadku 23% pacjentek ekspresja HIF-1 α została oceniona jako intensywna.

W badaniach własnych w grupie 58 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych średnia wieku wynosiła około 60 lat (przedział wiekowy badanych kobiet 30-79 lat). W badaniach histopatologicznych stwierdzono 67,26% IDC-NST, 18,96% IDC, 3,44% ILC, 8,62% raków metaplastycznych i 1,72% raków złożonych zawierających komponentę przewodową i zrazikową. Wśród badanej grupy raków wyodrębniono cztery podgrupy o różnych podstawowych profilach immunohistochemicznych takich jak: PR+/ER+/HER2+/ (22,4%); PR-/ER-/HER2+/ (32,76%); PR-/ER-/HER2-/ (12,07%); PR+/ER+/HER2-/ (32,76%).

We wszystkich czterech podgrupach raków o różnym podstawowym profilu immunohistochemicznym najliczniejszą stanowiły IDC-NST (68,96%). W badaniach własnych przeprowadzono analizę związku pomiędzy typem histologicznym raka piersi, a podstawowym profilem immunohistochemicznym i we wszystkich przypadkach stwierdzono zależność istotną statystycznie ($p \leq 0.05$).

W badaniach własnych we wszystkich typach histologicznych został oceniony podstawowy profil immunohistochemiczny (ER, PR, HER2) rozszerzony o nowy marker – HIF-1 α . W związku z oceną ekspresji HIF-1 α w inwazyjnych rakach piersi wyodrębniono osiem grup raków o różnych podstawowych profilach immunohistochemicznych z uwzględnieniem nowego markera HIF-1 α : PR+/ER+/HER2+/ HIF-1 α + (5,17%); PR-/ER-/HER2+/ HIF-1 α + (15,51%); PR-/ER-/HER2-/HIF-1 α + (5,17%); PR+/ER+/HER2-/HIF-1 α + (10,34%); PR+/ER+/HER2+/HIF-1 α - (17,24%); PR-/ER-/HER2+/HIF-1 α - (17,24%); PR-/ER-/HER2-/HIF-1 α - (6,89%); PR+/ER+/HER2-/HIF-1 α - (22,41%).

W badaniach własnych wśród wszystkich inwazyjnych raków piersi 36,2% wykazywało ekspresję HIF-1 α w jądrach komórkowych komórek nowotworowych, zaś w 63,8% nie stwierdzono ekspresji HIF-1 α . Najliczniejszą grupę wśród wszystkich histologicznych typów raka wykazującą pozytywną ekspresję HIF-1 α stanowiły IDC-NST 61,9%.

W badaniach własnych oceniono również zależność pomiędzy typem histologicznym raka, a podstawowym profilem immunohistochemicznym uwzględniającym ekspresję HIF-

1a. Tylko w przypadku PR-/ER-/HER2-/HIF-1 α -/ i PR+/ER+/HER2-/HIF-1 α -/ stwierdzono istotną zależność statystyczną ($p=0,028$; $p=0,008$). 57,1% potrójnie ujemnych raków (TNBC) nie wykazywało ekspresji HIF-1 α .

Vleugel et al. (2015) w swoich badaniach stwierdzili ekspresję HIF-1 α u 44% pacjentek z rakiem piersi, wykazali również związek pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a stopniem histologicznej złośliwości i obecnością obszarów martwicy w tkance nowotworowej.

W badaniach własnych oceniono także zależność pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości (G1-G3), wielkością guza (pT) i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (pN), a podstawowym profilem immunohistochemicznym uwzględniającym ekspresję HIF-1 α , lecz tylko w przypadku profilu PR+/ER+/HER2-/HIF-1 α +/ i stopnia histologicznej złośliwości (G1-G3) stwierdzono zależność istotną statystycznie ($p=0,006$).

Wśród raków ocenionych jako G3 57,14% wykazywało ekspresję HIF-1 α , zaś w grupie raków ocenionych jako G2 33,3%. Uwzględniając wszystkie raki najliczniejszą grupę wykazującą ekspresję HIF-1 α stanowiły raki ocenione jako G3.

van der Groep et al. (2013) w swoich badaniach nie stwierdzili istotności statystycznych pomiędzy ekspresją HIF-1 α a stopniem histologicznej złośliwości. Również nie wykazali istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α a ekspresją receptorów steroidowych (ER, PR) i HER2, podobne rezultaty uzyskano w badaniach własnych, również nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a podstawowym profilem immunohistochemicznym (ER, PR, HER2) w badanych rakach ($p>0,05$), stwierdzono jedynie, że najliczniejszą grupą wykazującą ekspresję HIF-1 α są raki o podstawowym profilu immunohistochemicznym ER-/PR-/HER2+/ (42,86%), brak ekspresji HIF-1 α najczęściej stwierdzano w rakach o podstawowym profilu immunohistochemicznym ER+/PR+/HER2-/ (35,1%).

W badaniach własnych najczęściej ekspresję HIF-1 α stwierdzano w rakach wykazujących ekspresję białka HER2 (57,14%). Podobne rezultaty uzyskali w swoich badaniach Yehia et al. (2015), którzy wykazali ekspresję HIF-1 α u 39% pacjentek z rakiem piersi (badania własne 36,2%), brak ekspresji HIF-1 α potwierdzili w przypadku 61% pacjentek (badania własne 63,8%). Również wykazali ekspresję HIF-1 α u 50% pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) (badania własne 42,9%), a także potwierdzili ekspresję HIF-1 α w przypadku 50% pacjentek wykazujących ekspresję HER2 (badania własne 57,14%), lecz istotnych statystycznie zależności nie wykazali.

W badaniach własnych oceniono również związek pomiędzy wielkością guza (pT), a podstawowym profilem immunohistochemicznym uwzględniającym ekspresję HIF-1 α i stwierdzono, że wśród raków wykazujących ekspresję HIF-1 α najliczniejszą grupę stanowiły raki ocenione jako pT2 (47,61%). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a wielkością guza, podobne wyniki uzyskali Vleugel et al. (2015), nie wykazując zależności pomiędzy wielkością guza, w ekspresją HIF-1 α . Podobnie Gruber et al. (2004) nie znaleźli w swoich badaniach korelacji pomiędzy uznanymi czynnikami prognostycznymi takimi jak: wielkość guza, stopień histologicznej złośliwości, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, a ekspresją HIF-1 α , jedynie wykazali związek pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a ekspresją receptora progesteronowego ($p=0,006$).

Gruber et al. (2004) w swoich badaniach wykazali ekspresję HIF-1 α u większości pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych, sugerując, iż obecność HIF-1 α może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

W badaniach własnych 36,2% raków z przerzutami do węzłów chłonnych wykazywało ekspresję HIF-1 α , nie wykazano jednak istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Podobnie

Vleugel et al. (2015) w swoich badaniach nie wykazali istotnego statystycznie związku pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

W badaniach własnych ekspresja EPO-R została stwierdzona u 36,2% badanych pacjentek, zaś Pelekanou et al. (2007) w swoich badaniach wykazał ekspresję EPO-R, aż u 82% badanych pacjentek. Również w badaniach własnych oceniono związek pomiędzy cechami klinicznymi takimi jak: stopień histologicznej złośliwości, wielkość guza i obecność przerzutów do węzłów chłonnych, a ekspresją HIF-1 α i receptora dla EPO, lecz nie wykazano istotnych statystycznie zależności ($p > 0,05$), ekspresję EPO-R stwierdzano najczęściej w rakach ocenionych jako G3, podobnie w swoich badaniach Acs et al. (2002) nie stwierdzili korelacji pomiędzy ekspresją EPO-R, a wielkością guza.

W badaniach własnych zbadano również zależność pomiędzy ekspresją HIF-1 α i EPO-R, a podstawowym profilem immunohistochemicznym (ER, PR, HER2), lecz nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności ($p > 0,005$). Najczęściej ekspresję HIF-1 α i EPO-R stwierdzano w rakach o podstawowym profilu immunohistochemicznym PR-/ER-/HER2+/ (42,85%). W badaniach własnych zbadano również związek między ekspresją HIF-1 α w inwazyjnych rakach piersi, a ekspresją EPO-R i obecnością obszarów martwicy wykazując istotną statystycznie zależność ($p = 0,003$), podobne rezultaty uzyskał Wincewicz et al. (2007), wykazując związek pomiędzy ekspresją HIF-1 α i EPO-R.

4.3.4.d. Immunohistochemiczna analiza ekspresji glikoproteiny - P w korelacji z markerami hipoksji w inwazyjnych rakach piersi z przerzutami do węzłów chłonnych [Zadanie 5, 6 i 7]

[Publikacja oryginalna - tabela 1/1A.poz.4](#) Badowska-Kozakiewicz AM, Sobol M, Patera J. Expression of multidrug resistance protein P-glycoprotein in correlation with markers of hypoxia (HIF-1 α , EPO, EPO-R) in invasive breast cancer with metastasis to lymph node. Archives of Medical Sciences, 2016, DOI: 10.5114/aoms.2016.62723.*

Cechą nowotworów złośliwych jest szybkie tempo wzrostu, a w konsekwencji intensywny podział komórek. Wraz z rozwojem guza, komórki są narażone na niedobór tlenu, z powodu wzrastającego na niego zapotrzebowania, a niemożnością jego dostarczenia (Faneyte et al. 2002, Zhai et al. 2012)). Jest to wynikiem małej liczby naczyń krwionośnych, które zaopatrywały by guz. W odpowiedzi na tak niekorzystne warunki komórki nowotworowe wytwarzają czynniki, które stymulują rozwój nowych naczyń, a jednocześnie adaptują się do nowych niekorzystnych warunków (Zhai et al. 2012, Hanahan et al. 2000, Borowski et al. 2005). Niekontrolowana proliferacja nowych naczyń guza, wiąże się z ich nieprawidłową funkcją i budową, efektem czego jest powstanie naczyń patologicznych, które nie zapewniają odpowiedniego przepływu krwi w masie guza co skutkuje utrzymaniem stanu hipoksji (Borowski et al. 2005, Ling 1997, Leonard et al. 2003).

Liczne badania potwierdziły, że stan hipoksji na poziomie guza nowotworowego prowadzi do oporności na chemioterapię, radioterapię, a także stymuluje powstawanie przerzutów. Komórki zlokalizowane w obszarach guza wykazujących wysoki poziom hipoksji nie mają zdolności do proliferacji, a patologiczne unaczynienie guza powoduje upośledzenie rozprzestrzeniania się leków, co ogranicza skuteczność terapii. Niektóre z nowotworów wykazują pierwotną oporność na stosowane cytostatyki, inne natomiast, początkowo wrażliwe, nabywają cechę lekooporności w trakcie stosowanej chemioterapii (Zhai et al. 2012, Locher 2004).

Najwcześniej poznanym mechanizmem oporności wielolekowej jest nadekspresja genu *mdr1* i związanej z nim glikoproteiny-P (P-gp) pełniącej funkcję pompy błonowej, która

może katalizować wpływ wielu strukturalnie niepowiązanych leków z komórek zmienionych nowotworowo. Glikoproteina-P należy do rodziny białek transportowych określanych mianem transporterów ABC. Białka te są obecne w komórkach różnych organizmów (od bakterii do człowieka) (Leonard et al. 2003, Gottesman et al. 2002, Locher 2004, Gottesmann 2002). Do dnia dzisiejszego opisano 48 białek z tej rodziny, podzielonych na 7 podklas (A-G) (Leonard et al. 2003). Zasadniczą rolą białek ABC jest ochrona komórki przed potencjalnie szkodliwymi substancjami (ksenobiotyki, toksyny naturalne). Pierwszym i jak dotąd najlepiej poznanym białkiem z rodziny ABC jest glikoproteina-P. Białko to złożone jest z dwóch transbłonowych domen, a każda zbudowana jest z sześciu alfa-helis. Po stronie cytozolowej występują dodatkowo dwie domeny wiążące ATP. Mechanizm działania glikoproteiny-P nie został jednoznacznie rozstrzygnięty i do niedawna można było spotkać się z kilkoma hipotezami wyjaśniającymi to zjawisko. Uważa się, że glikoproteina-P jest zależną od ATP pompą, której zadaniem jest aktywny transport substancji do wnętrza komórki. Jej fizjologiczną funkcją jest obrona komórek przed substancjami toksycznymi egzogenego pochodzenia, bierze również udział w sekrecji hormonów. Wymienianych jest kilka funkcji biologicznych glikoproteiny-P, między innymi: aktywne wypompowywanie leków z cytoplazmy na zewnątrz komórki, aktywne przetrzymywanie ksenobiotyków z cytozolowej części dwuwarstwy lipidowej do części zewnętrznej, co umożliwia ich dyfuzję do środowiska zewnątrzkomórkowego, aktywny transport ksenobiotyków z jonami chlorkowymi na zewnątrz komórki oraz aktywne wypompowywanie ksenobiotyków przechwyconych w błonie na zewnątrz komórki (Ling 1997, Borowski 2005, Michalak 2002, Nowak 2004). Najnowsze badania postulują, że ostatnia z wymienionych funkcji jest najbardziej wiarygodna, gdyż zakłada ona, że lek w ogóle nie przenika do cytoplazmy, ponieważ już w błonie zostaje rozpoznany przez P-gp. Glikoproteina-P jest produktem ekspresji genu *mdr-1*. W przypadku komórek nowotworowych glikoproteina-P warunkuje ich oporność na stosowane chemioterapeutyki i jej stężenie jest skorelowane ujemnie ze zwiększoną ekspresją genu *mdr-1* w komórkach. U ludzi stwierdzono zwiększone ilości P-gp w lekoopornych nowotworach m.in. jajników, okrężnicy, gruczołu sutkowego oraz żołądka (Veneroni et al. 1994, Xia et al. 2008, Parissenti et al. 1999, Zhang et al. 2008).

Wyniki ostatnich badań nad mechanizmami oporności wielolekowej wskazują nadmierną ekspresję glikoproteiny-P jako główną przyczynę prowadzącą do transformacji nowotworowej oraz dowodzą, że oporność wielolekowa może być wynikiem hipoksji (Ling 1997, Leonard et al. 2003, Gruber et al. 2004, Wang et al. 2011, Silov et al. 2013)

W związku z powyższym, celem własnych badań była immunohistochemiczna ocena ekspresji glikoproteiny-P w powiązaniu z ekspresją markerów hipoksji (HIF-1 α , EPO i EPO-R) w inwazyjnych rakach piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z uwzględnieniem ekspresji receptorów steroidowych i receptora HER2.

Niepowodzenia w terapii raka piersi nadal są wciąż częste, skłania to zatem do zwrócenia szczególnej uwagi na problem oporności wielolekowej wynikający z aktywności glikoproteiny-P, jak również związku oporności wielolekowej ze zjawiskiem hipoksji. Istnieje wiele przyczyn niepowodzeń terapii przeciwnowotworowej, stosowane dotychczas chemioterapeutyki nie zawsze niszczą komórki nowotworowe. Ograniczona odpowiedź na chemioterapeutyki może być związana z biologią guza lub lekoopornością komórek nowotworowych. Również u podstaw ograniczonej odpowiedzi na chemioterapeutyki leży niewłaściwa budowa naczyń krwionośnych i wzrost ciśnienia śródmiąższowego wewnątrz guza, co utrudnia transport leków do komórek. Jeśli nawet lek zostanie przetransportowany do komórek nowotworowych to nie ma pewności, że jego działanie będzie prawidłowe.

Liczne są doniesienia naukowe dotyczące immunohistochemicznej oceny ekspresji glikoproteiny-P w nowotworach i jej związku z odpowiedzią na stosowane terapie przeciwnowotworowe, lecz wciąż skąpe są dane dotyczące związku glikoproteiny-P z nowymi markerami prognostycznymi i predykcyjnymi w nowotworach.

Badania dotyczące związku ekspresji P-gp z odpowiedzią na terapie przeciwnowotworowe były prowadzone między innymi u pacjentów z rakiem płuc, pęcherza moczowego, jajnika oraz piersi. Young et al. (1999) wysoką ekspresję P-gp stwierdzili w drobnokomórkowym (80%) i niedrobnokomórkowym (100%) raku płuca. Metodą RT-PCR wykazali ekspresję P-gp odpowiednio u 25% i 43% chorych na te nowotwory. Galimberti et al. (1998) stwierdzili ekspresję P-gp u 27% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Clifford et al. (1996) badali obecność P-gp w rakach pęcherza moczowego i stwierdzili obecność P-gp również w prawidłowej tkance pęcherza. W nowotworach o niskim stopniu zróżnicowania ekspresję P-gp stwierdzili rzadko, natomiast w nowotworach o wysokim zróżnicowaniu odsetek guzów wykazujących ekspresję P-gp wynosił 27%. Nakagawa et al. (1997) metodą immunohistochemiczną badali ekspresję P-gp u 33 chorych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego. Przed chemioterapią P-gp była obecna u 67% chorych, a po chemioterapii indukcja ekspresji P-gp wystąpiła u 14% chorych. Autorzy nie wykazali istotnej zależności między poziomem ekspresji P-gp a skutecznością leczenia. Park et al. (1994) analizowali wpływ poziomu ekspresji P-gp na odpowiedź na doksorubicynę u 28 chorych na raka pęcherza moczowego, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii. Autorzy ci również nie stwierdzili korelacji między początkowym poziomem ekspresji P-gp u chorych a skutecznością zastosowanego leku. Joly et al. (2002) wykazali u pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, że komórki nowotworu w nielicznych przypadkach wykazują ekspresję P-gp, co wiąże się z brakiem odpowiedzi na stosowane inhibitory P-gp.

Podobne badania prowadzone były również u pacjentek z rakiem piersi, najczęściej analizowana była zależność pomiędzy ekspresją P-gp a odpowiedzią na stosowaną terapię, jednak skąpe są dane na temat związku P-gp z innymi markerami istotnym w diagnostyce raka piersi takimi jak erytropoetyna, receptor dla erytropoetyny, HIF-1 α , które dodatkowo charakteryzują biologię guza i mogą mieć znaczenie przy opracowaniu nowych metod terapeutycznych.

Związek glikoproteiny-P z odpowiedzią na chemioterapię u pacjentek z rakiem piersi badali Decker et al. (1995), lecz nie wykazali istotnych statystycznie zależności. Burger et al. (2003) ocenili mRNA dla P-gp u 59 chorych na raka piersi i potwierdzili obecność istotnej statystycznie korelacji między poziomem ekspresji P-gp a odpowiedzią na leczenie.

Badania przeprowadzone przez Turkina et al. (1999) i Trock et al. (1997) u chorych na raka piersi wykazały ekspresję P-gp w komórkach nowotworowych u 41% chorych, Chung et al. (1997) i Chevillard et al. (1996) w swoich badaniach stwierdzili ekspresję P-gp nawet u 80% chorych, zaś w badaniach własnych ekspresję P-gp stwierdzono w przypadku 15,5 % pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych. Na podstawie danych literaturowych można wnioskować, że wyniki dotychczasowych badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do związku ekspresji P-gp z odpowiedzią na terapie przeciwnowotworowe. Dlatego też istotne wydaje się prowadzenie dalszych badań dotyczących związku ekspresji P-gp z innymi nowymi markerami raka piersi, które mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu oporności wielolekowej.

Niedotlenienie w nowotworach jest na ogół związane z opornością na chemo- i radioterapię, lecz związek ten nie jest do końca przebadany zwłaszcza w raku piersi. Podobny problem analizowali w swoich badaniach Ding et al. (2010), którzy prowadzili badania w tym kierunku ale na tkankach raka jelita grubego, wykazując brak korelacji pomiędzy ekspresją P-gp i HIF-1 α a wiekiem pacjentów oraz stopniem zróżnicowania komórek rakowych. Wykazali

oni jednak w swoich badaniach korelację pomiędzy ekspresją P-gp a ekspresją HIF-1 α w raku jelita grubego, formułując sugestię, że hipoksja w nowotworach jest związana z chemio- i radioopornością, lecz nie uzyskali w pełni odpowiedzi co do związku ekspresji P-gp z HIF-1 α . Zhu et al. (2005) również badali związek niedotlenienia ze zjawiskiem oporności wielolekowej na liniach komórek raka wątroby i zasugerowali w swoich badaniach, że niedotlenienie może być jedną z przyczyn powstawania oporności wielolekowej, a czynnikiem zaangażowanym w to zjawisko może być HIF-1 α . Podobne sugestie sformułowali na podstawie wyników swoich badań Lv et al. (2015), stwierdzając, że HIF-1 α może odgrywać istotną rolę w mechanizmie oporności wielolekowej.

W badaniach własnych ekspresję P-gp najczęściej stwierdzano w inwazyjnych rakach piersi ocenionych jako pT1 i pT2 oraz pN1 i pN2, oceniono również zależność pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości, wielkością guza i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, a ekspresją P-gp w komórkach guza, lecz nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności ($p > 0.05$), podobne rezultaty w swoich badaniach wykazali Tsukamoto et al. (1997) stwierdzając brak związku pomiędzy ekspresją P-gp, a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i wielkością guzów. Również LiEn-Xiao et al. (1999) w swoich badaniach wykazali brak związku pomiędzy ekspresją P-gp, a przerzutami do węzłów chłonnych, typem histologicznym oraz stopniem zaawansowania klinicznego choroby.

W badaniach własnych przeprowadzono analizę zależności pomiędzy ekspresją P-gp a ekspresją receptorów steroidowych oraz HER2, ekspresję P-gp stwierdzono w 26,31% raków o profilu immunohistochemicznym ER+/PR+/HER2-, 15,4% raków ER+/PR+/HER2+, 14,3% raków ER-/PR-/HER2- i 5,3% raków ER-/PR-/HER2+. W przypadku raków HER2 dodatnich z jednoczesnym brakiem ekspresji receptorów steroidowych stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy podstawowym profilem immunohistochemicznym (ER-/PR-/HER2+), a ekspresją P-gp ($p = 0,049$; $r = 0,105$). Jednak w grupie badanych pacjentek nie wykazano zależności pomiędzy ekspresją HER2, a ekspresją P-gp ($p = 0,274$; $r = 0,050$).

Tsukamoto et al. (1997) i LiEn-Xiao et al. (1999) w swoich badaniach ocenili związek pomiędzy ekspresją P-gp, a ekspresją receptorów steroidowych w raku piersi, lecz nie wykazali istotnych statystycznie zależności. Na podstawie swoich badań wysunęli wniosek, że P-gp może być przydatnym markerem w przewidywaniu odpowiedzi na chemioterapię, a także może mieć znaczenie rokownicze. Podobnie w badaniach własnych nie została potwierdzona korelacja pomiędzy stopniem ekspresji P-gp, a ekspresją receptorów steroidowych.

Wiadomo, że raki piersi HER2 dodatnie z jednoczesnym brakiem ekspresji receptorów steroidowych mogą być mniej wrażliwe na pewne formy chemioterapii czy hormonoterapii stąd mają gorsze rokowanie w porównaniu z rakami HER2 ujemnymi. Z danych literaturowych wynika, że u większości chorych z rakiem HER2 dodatnim występuje pierwotna oporność wielolekowa, w badaniach własnych wśród pacjentek z rakiem HER2 dodatnim tylko 9,4% wykazywało ekspresję P-gp w komórkach rakowych i naczyniach guza, co może sugerować gorsze rokowanie ze względu na brak pierwotnej wrażliwości na leczenie. W przypadku 90,6% raków piersi HER2 dodatnich nie stwierdzono ekspresji P-gp, co mogło by sugerować w tej grupie chorych większą pierwotną wrażliwość na leczenie.

W badaniach własnych we wszystkich inwazyjnych rakach z przerzutami do węzłów chłonnych wykazano istotną statystycznie zależność między ekspresją P-gp, a ekspresją HIF-1 α ($p = 0,00475$; $r = 0,371$) oraz erytropoetyny (EPO) ($p < 0,001$; $r = 0,474$). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy ekspresją P-gp, a ekspresją receptora dla erytropoetyny (EPO-R) ($p > 0.05$), podobne wyniki w swoich badaniach prowadzonych na liniach komórek raka piersi wykazali Doubles et al. (2012), stwierdzając zależność pomiędzy

ekspresją P-gp, a HIF-1 α , sugerując jednocześnie, że hipoksja jest czynnikiem stymulującym ekspresję P-gp w komórkach raka piersi.

W badaniach własnych oceniono również stopień ekspresji P-gp, wykazując u 55,6% pacjentek intensywny stopień ekspresji P-gp („+++”), u 33,3% pacjentek stopień nasilenia ekspresji P-gp oceniono jako umiarkowany („++”), a dla 11,1% pacjentek stopień ekspresji P-gp był słaby. W badaniach własnych nie potwierdzono korelacji pomiędzy stopniem ekspresji P-gp, a ekspresją HIF-1 α , EPO, EPO-R, ER, PR, HER2, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, ale potwierdzono korelację pomiędzy stopniem ekspresji P-gp, a stopnie histologicznej złośliwości (G1-G3) ($p=0,002$; $r=0,687$). Również w badaniach własnych została potwierdzona korelacja pomiędzy stopniem ekspresji P-gp, a stopniem ekspresji HIF-1 α ($p=0,048$; $r=0,273$) i EPO ($p=0,018$; $r=0,060$). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy stopniem ekspresji P-gp, a stopniem ekspresji EPO-R.

4.3.4.e. Podsumowanie wyników i wnioski

1. Stwierdzenie nadekspresji HER2 u pacjentek z rakiem piersi, pozwala na wyodrębnienie grupy chorych o niekorzystnym rokowaniu oraz wykrycie nadmiernej ekspresji białka HER2 u pacjentek z obecnością dodatnich receptorów steroidowych może pogarszać rokowanie w tej grupie chorych [**publikacja 1/1A.1**],
2. W badaniach własnych wykazano, że występowanie ekspresji receptora estrogenowego pozostaje w związku z występowaniem ekspresji receptora progesteronowego, co sugeruje rolę receptora progesteronowego jako czynnika zwiększającego wartość predykcyjną receptorów estrogenowych [**publikacja 1/1A.1**],
3. W badaniach własnych stwierdzono, że najczęstszym typem histologicznym raka piersi jest inwazyjny rak przewodowy bez specjalnego typu (IDC-NST), wykazano również w przypadku pacjentek z IDC-NST istotne zależności statystyczne pomiędzy statusem węzłów chłonnych, a stopniem histologicznej złośliwości oraz wielkością guza, a także wykazano istotną zależność statystyczną pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości, a wielkością guza [**publikacja 1/1A.2**],
4. Najczęściej ekspresję HIF-1 α stwierdzano w rakach o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości, co sugeruje, że HIF-1 α może być markerem złośliwości inwazyjnych raków piersi. Wykazano również istotną statystycznie zależność pomiędzy stopniem histologicznej złośliwości, a profilem immunohistochemicznym ER+/PR+/HER2-/HIF-1 α + [**publikacja 1/1A.3**]. Ekspresję HIF-1 α stwierdzano częściej w inwazyjnych rakach HER2+, które charakteryzują się dużą agresywnością i gorszym rokowaniem, co może sugerować, że obecność ekspresji HIF-1 α w rakach HER2+ może być dodatkowym czynnikiem rokowniczym [**publikacja 1/1A.3**],
5. Ekspresję EPO-R stwierdzano najczęściej w rakach niskozróżnicowanych (G3), lecz brak związku pomiędzy ekspresją EPO-R, a stopniem histologicznej złośliwości, typem histologicznym nowotworu, wielkością guza i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych nie pozwala uznać EPO-R jako istotnego czynnika prognostycznego w diagnostyce raka piersi [**publikacja 1/1A.3**],

6. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a ekspresją EPO-R, w inwazyjnych rakach piersi, co sugeruje, że HIF-1 α może stymulować tworzenie własnego unaczynienia przez komórki nowotworowe, również wykazano korelację pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a obecnością obszarów martwicy, co może sprzyjać powstawaniu przerzutów [**publikacja 1/1A.3**],
7. Wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy ekspresją P-glikoproteiny, a ekspresją HIF-1 α i EPO, związek pomiędzy P-gp i HIF-1 α sugeruje, że HIF-1 α może być związany z opornością wielolekową [**publikacja 1/1A.4**]. Istotnym wynikiem jest wykazanie związku pomiędzy ekspresją P-glikoproteiny, a pacjentkami HER2+, u których nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych, a które mogą być mniej wrażliwe na chemioterapię i terapię hormonalną [**publikacja 1/1A.4**].

4.3.4.f. Piśmiennictwo

[Zgodnie z załączonymi publikacjami z tabeli 1.](#)

4.3.4.g. Przyszłe cele naukowe

Planowane jest rozpoczęcie badań w zakresie immunohistochemicznej oceny ekspresji receptorów estrogenowych β w pierwotnych ogniskach inwazyjnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych i z przerzutami do węzłów chłonnych w korelacji z innymi markerami takimi jak: HIF-1 α , EPO, EPO-R i P-gp. W związku z tym, że nadal skąpe są informacje dotyczące oceny zależności pomiędzy nadekspresją HER2 w raku piersi a rodzajem stosowanej terapii, a część badaczy sugeruje, że nadekspresja HER2 może być potencjalnym markerem, który świadczy o wrażliwości na leczenie pochodnymi antracyklin, planowane są dalsze badania w zakresie immunohistochemicznej oceny ekspresji HER2 w pierwotnych ogniskach inwazyjnego raka piersi w powiązaniu z rodzajem stosowanej terapii oraz w korelacji z innymi markerami takimi jak: HIF-1 α , EPO, EPO-R i P-gp.

Rozpoczęte zostały badania dotyczące oporności wielolekowej związanej z glutationem poprzez immunohistochemiczną ocenę ekspresji transferazy S – glutationu w potrójnie ujemnych rakach piersi w grupie pacjentek pT1N0 i pT2N0. Również rozpoczęte zostały badania w grupie pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi dotyczące roli cyklooksytgenazy 1 i 2, badania prowadzone są na pierwotnych i wtórnych ogniskach potrójnie ujemnego raka piersi.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-dydaktycznych

Poza przedstawionym w punkcie 4.2. cyklem publikacji jestem **autorem/współautorem 20 publikacji oryginalnych i 16 publikacji przeglądowych (łącznie 36 publikacji)** opublikowanych w recenzowanych czasopismach. W przypadku **28 prac jestem pierwszym autorem**, a w przypadku **31 publikacji autorem korespondującym [*]** [5.1.1 tabela 2]. **25 publikacji powstało po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.**

Ponadto jestem autorem **2 rozdziałów w monografiach międzynarodowych** [5.1.2] oraz **6 rozdziałów w monografiach krajowych** [5.1.3]. Jestem również **redaktorem naukowym 1 monografii krajowej** [5.1.4]. Jestem **autorem/współautorem 9 doniesień konferencyjnych o zasięgu krajowym/międzynarodowym** [5.3].

Szczegółowa analiza bibliometryczna została przedstawiona w punkcie 5.1.1

5.1. Publikacje

5.1.1. Publikacje oryginalne i przeglądowe

Tabela 2. Publikacje pozostałe wchodzące w skład całego dorobku naukowego [*autor korespondencyjny], [publikacje, które powstały przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora #]

2.A. PUBLIKACJE ORYGINALNE

1. Badowska-Kozakiewicz AM*, Dolka I, Malicka E, Rodo A, Skrzypczak M, Sobczak-Filipiak M. Retrospektywna ocena występowania nowotworów gruczołu mlekowego u psów w latach 1996 - 2006. Życie Weterynaryjne 2007; 6: 472 - 476. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej nowotworów gruczołu mlekowego u psów, sformułowaniu hipotezy badawczej, analizie bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 75%

2. Badowska-Kozakiewicz AM*, Sapieżyński R, Bielecki W. Retrospektywna ocena badań histopatologicznych nowotworów kości u psów w latach 1996-2006. Życie Weterynaryjne 2007; 10: 828 - 831. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej nowotworów kości u psów oraz sformułowaniu hipotezy badawczej, analizie bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 80%.

3. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E, Sobczak – Filipiak M. Rak zapalny - rzadki przypadek nowotworu gruczołu sutkowego u suk. Życie Weterynaryjne 2008; 12: 1018 – 1021. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury na temat raka zapalnego u suk oraz sformułowaniu hipotezy badawczej, analizie bazy danych, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 90%.

4. Sapieżyński R, Badowska-Kozakiewicz AM, Malicka E. Tumors of the gastrointestinal system in dogs and cats. A retrospective review of 87 cases. Veterinary Medicine 2008; 64 (10): 1169 -1264. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury na temat nowotworów

przewodu pokarmowego u psów i kotów oraz analizie bazy danych, częściowym opracowaniu i interpretacji wyników oraz częściowym przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 40%.

5. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Ocena immunohistochemiczna ekspresji receptorów estrogenowych w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Życie Weterynaryjne 2009; 7: 548 - 553. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

6. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Ekspresja białka p53 w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Życie Weterynaryjne 2009; 9: 739 - 743. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

7. Pawłowski KM, Król M, Majewska A, Badowska-Kozakiewicz A, Mol JA, Malicka E, Motyl T. Comparison of cellular and tissue transcriptional profiles in canine mammary tumor” Journal of Physiology and Pharmacology 2009; 60 (Suppl 1): 85 - 94.

[Journal Citation Reports] [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu części doświadczeń oraz opracowaniu i interpretacji części wyników. Mój udział procentowy określam na 30%

8. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Apoptoza w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Życie Weterynaryjne 2009; 11: 902 - 905. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

9. Badowska-Kozakiewicz AM*, Rodo A, Zieliński J, Malicka E. Rola komórek nacieku zapalnego w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Życie Weterynaryjne 2009; 12: 986 – 990. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 80%

10. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Immunohistochemiczna ocena ekspresji antygenu jądrowego Ki-67 w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Życie Weterynaryjne 2009; 8: 652 - 655. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

11. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Expression of cyclooxygenase-2 in neoplasms of the mammary gland in bitches. Polish Journal of Veterinary Sciences. 2010; 13 (2): 337 – 42.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, w zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

12. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Evaluation of immunohistochemical expression of glycoprotein – P in neoplasms of the mammary gland in bitches. Polish Journal of Veterinary Sciences.

2010; 13 (2): 343 - 347.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

13. Badowska-Kozakiewicz AM*. Najczęściej rozpoznawane nowotwory pochodzenia nabłonkowego w różnicowej diagnostyce histopatologicznej guzów gruczołu sutkowego u suk. Życie Weterynaryjne, 2011; 86 (7): 531 - 536.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 100%

14. Kamionek M, Badowska-Kozakiewicz AM, Jarmuł-Pietraszczyk J, Pezowicz E. Influence of lead and cadmium ions on the entomopathogenic nematodes *Steinernema feltiae* Filipjev. Society of Ecological Chemistry and Engineering, 2011; 18 (3): 365 - 369.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, częściowym opracowaniu i interpretacji wyników oraz częściowym przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 40%

15. Badowska-Kozakiewicz AM*, Malicka E. Immunohistochemical evaluation of expression of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in mammary gland neoplasms in bitches. Polish Journal of Veterinary Sciences, 2012; 15 (2): 209 – 214.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 95%

16. Badowska-Kozakiewicz AM*. Gruczolak – niezłośliwy nowotwór pochodzenia nabłonkowego gruczołu sutkowego u suk. Życie Weterynaryjne, 2012; 87 (9): 759 - 764.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 100%

17. Martyniszyn L, Szulc-Dąbrowska L, Boratyńska-Jasińska A, Badowska-Kozakiewicz AM, Niemiałtowski MG. In vivo induction of autophagy in splenocytes of C57BL/6 and BALB/c mice infected with ectromelia orthopoxvirus. Polish Journal of Veterinary Sciences, 2013; 16 (1): 25 - 32.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na częściowym wykonaniu doświadczeń oraz częściowym opracowaniu i interpretacji wyników Mój udział procentowy określam na 20%

18. Badowska-Kozakiewicz AM*, Patera J, Sobol M, Przybylski J. The role of estrogen and progesterone receptors in breast cancer - immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor expression in invasive breast cancer in women. Contemporary Oncology, 2015; 3 (19): 1 - 6.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 80%

19. Liszcz A, **Badowska-Kozakiewicz AM***. Knowledge of medical school students on breast cancer and cervical cancer, and their prevention. Medical Studies, 2015; 31 (4): 271-276.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy oraz na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji. Mój wkład procentowy określam na 40%.

20. Koczkodaj P, Sobol M, **Badowska-Kozakiewicz AM**. Ocena wiedzy uczniów warszawskich szkół średnich na temat skutków zdrowotnych wynikających z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego (UV) . Journal of Education, Health and Sport, 2016; 6 (5): 94-110.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koordynowaniu projektu naukowego obejmującego badania opisane w pracy oraz na nasieniu ostatecznych uwag podczas przygotowywania publikacji. Mój wkład procentowy określam na 25%.

2.B. PUBLIKACJE PRZEGLĄDOWE

1. **Badowska-Kozakiewicz AM***, Malicka E. Rola markerów nowotworowych w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów. Życie Weterynaryjne 2008; 3: 211 - 214. [#]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej tematyki markerów nowotworowych diagnostyce nowotworów oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 95%.

2. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Biologiczne znaczenie fitoestrogenów. Życie Weterynaryjne, 2010; 85 (6): 520 – 522.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej biologicznej roli fitoestrogenów oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

3. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Rola Witaminy D w onkologii. Życie Weterynaryjne, 2010; 85 (10): 838 – 841.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej roli witaminy D w nowotworach oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

4. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Zjawisko oporności wielolekowej w nowotworach - rola glikoproteiny P. Życie Weterynaryjne, 2011; 86 (3): 211 - 214.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej oporności wielolekowej w nowotworach, a także roli glikoproteiny – P oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

5. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Rola czynników modulujących angiogenezę. Życie Weterynaryjne. 2010; 85 (3): 227 - 230.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej angiogenezy w nowotworach oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

6. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Rola cyklooksygenazy - 2 w onkologii weterynaryjnej. Życie Weterynaryjne, 2011; 86 (11): 862 - 864.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej roli cyklooksygenazy-2 w nowotworach oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

7. **Badowska-Kozakiewicz AM***. Białka szoku cieplnego - nowy marker w diagnostyce patomorfologicznej nowotworów gruczołu sutkowego u psów. Życie Weterynaryjne 2012; 87 (2): 114 - 117.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej roli białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego u suk oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

8. Badowska-Kozakiewicz AM*. Wybrane markery nowotworowe w rutynowej diagnostyce raka endometrium i szyjki macicy. Przegląd Menopauzalny, 2012; 3: 168 - 173.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej nowych markerów w diagnostyce raka endometrium i raka szyjki macicy oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

9. Badowska-Kozakiewicz AM*. Zastosowanie metod immunohistochemicznych na przykładzie badań nowotworów gruczołu sutkowego u psów. Życie Weterynaryjne, 2013; 88 (1): 29 - 35.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej metod immunohistochemicznych stosowanych w diagnostyce patomorfologicznej oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 100%.

10. Badowska-Kozakiewicz AM*, Budzik MP. Markery nowotworowe w rutynowej diagnostyce raka nerki. Nowotwory Journal of Oncology, 2013; 63 (6): 476 - 480.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej markerów stosowanych w diagnostyce raka nerki oraz na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 80%.

11. Koczkodaj P, Badowska-Kozakiewicz AM*. Skutki zdrowotne wynikające z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego (UV). Zeszyty Naukowe Almamer, 2013; 3 (69): 9 - 26.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy określam na 40%

12. Badowska-Kozakiewicz AM*. Biological role of tumor necrosis factor type alpha in physiology and pathology. Menopause Review 2013, 2: 136-141.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej oraz zgłoszeniu publikacji do druku i korespondencji z redakcją. Mój wkład procentowy określam na 100%.

13. Budzik MP, Badowska-Kozakiewicz AM *. Multidrug resistance associated with glutathione. Menopause Review 2013, 5: 399-403.

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 50%.

14. Badowska-Kozakiewicz AM*, Komoda J. Środowiskowe przyczyny chorób nowotworowych i możliwości zapobiegania im. Zeszyty Naukowe Almamer, 2014; 2 (71): 69 - 85.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji. Mój wkład procentowy określam na 50%.

15. Badowska-Kozakiewicz AM*, Budzik MP. Cancer stem cells – a new chance for successful treatment of cancer. *Medical Studies*, 2015; 31 (2): 139 - 145.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej rakowych komórek macierzystych oraz na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 50%.

16. Badowska-Kozakiewicz AM*, Budzik MP, Koczkodaj P, Przybylski J. Selected tumor markers in the routine diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Archives of Medical Science*, 2016; 12 (4):856-863 (DOI: 10.5114/aoms.2015.51188).

[Journal Citation Reports]

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie najnowszej literatury dotyczącej podstawowych markerów stosowanych w diagnostyce chromofobowego raka nerki oraz na częściowym opracowaniu i przygotowaniu publikacji przeglądowej. Mój wkład procentowy określam na 85%.

Mój pozostały dorobek naukowy [5.1.1 tabela 2; 5.1.2; 5.1.3; 5.1.4; 5.2; 5.3; 5.4; 5.5; 5.6; 5.7; 5.8; 5.9] z wyłączeniem obszaru badań naukowych przedstawionych w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe [4.2 tabela 1] można podzielić na pięć obszarów tematycznych:

1. *Transkrypcyjne, hormonalne i metaboliczne wskaźniki prognostyczne w nowotworach gruczołu sutkowego suk [5.1.1 tabela 2 – praca oryginalna (2A), poz. 7] oraz [5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 5, 6],*
2. *Poszukiwanie nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach sutka u suk - immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy-2 i białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego u suk [5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16; prace przeglądowe (2B), poz. 1, 5, 6,7] oraz [5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 3, 4],*
3. *Zjawisko oporności wielolekowej w raku sutka u suk – rola glikoproteiny P w diagnostyce raka sutka [5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 12; prace przeglądowe (2B), poz. 4],*
4. *Badania dotyczące nowotworów kości i nowotworów przewodu pokarmowego u zwierząt [5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 2, 4] oraz [5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 1],*
5. *Markery w diagnostyce nowotworów oraz profilaktyka nowotworów i wiedza różnych grup społecznych na jej temat [5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 18, 19, 20; prace przeglądowe (2B), poz. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].*

Zagadnieniami związanymi z fizjologią i patofizjologią gruczołu sutkowego zaczęłam interesować się już w czasie studiów magisterskich na kierunku biologia w Szkole Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. Na czwartym roku studiów magisterskich uczestniczyłam w zajęciach fakultatywnych z zakresu histopatologii zwierząt prowadzonych przez Panią prof. dr hab. Elżbietę Malicką. Zajęcia prowadzone przez Panią Profesor stały się inspiracją do zgłębiania wiedzy w zakresie patomorfologii zwierzęcej, a szczególnie

patomorfologii gruczołu mlekowego. W tym też czasie podjęłam decyzję o kontynuowaniu nauki na studiach doktoranckich i realizacji pracy doktorskiej w Zakładzie Patomorfologii na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej SGGW. Na piątym roku studiów magisterskich po ukończeniu fakultetu z zakresu histopatologii zwierząt rozpoczęłam staż (wolontariat) w Zakładzie Patomorfologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, w ramach którego zdobywałam umiejętności w zakresie diagnostyki patomorfologicznej, a także w zakresie technik histochemicznych i immunohistochemicznych.

W 2005 roku po ukończeniu studiów magisterskich na kierunku biologia, zostałam przyjęta na studia doktoranckie Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie. Pracę doktorską realizowałam na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Zakładzie Patomorfologii pod opieką naukową Pani prof. dr hab. Elżbiety Malickiej. Podczas studiów doktoranckich prowadziłam badania dotyczące transkrypcyjnych, hormonalnych i metabolicznych wskaźników prognostycznych w nowotworach gruczołu sutkowego suk [grant promotorski Ministerstwa Nauki i Informatyzacji 2009/2010, numer: N30800632/0667] [5.1.1 tabela 2 – praca oryginalna (2A), poz. 7] oraz [5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 5, 6].

Ponadto realizowałam badania naukowe w zakresie immunohistochemicznej oceny nowych markerów prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Część uzyskanych wyników będących rezultatem powyższych badań stanowiło treść mojej rozprawy doktorskiej pt. Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy-2 i białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego suk. /wyróżnienie/ [uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk weterynaryjnych 20.05.2009]. Wyniki tych badań zostały przedstawione w 7 publikacjach oryginalnych oraz w 3 pracach przeglądowych [5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15; prace przeglądowe (2B), poz. 1, 6, 7], a także zostały zaprezentowane na 2 konferencjach [5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 3, 4]. We współpracy z Zakładem Patomorfologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie opublikowałam łącznie cykl 11 publikacji (8 oryginalnych i 3 przeglądowe) dotyczących nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w raku sutka u suk oraz przygotowałam 4 komunikaty zjazdowe na konferencje na powyższy temat.

Obszar tematyczny badań naukowych 1 i 2

[5.1.1 tabela 2 – praca oryginalna (2A), poz. 7; 5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 5, 6; 5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16; prace przeglądowe (2B), poz. 1, 5, 6,7; 5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 3, 4]

„Transkrypcyjne, hormonalne i metaboliczne wskaźniki prognostyczne w nowotworach gruczołu sutkowego suk”

„Poszukiwanie nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach sutka u suk - immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy-2 i białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego u suk,,

Celem podjęcia powyższych badań (pkt. 1 i 2) była ocena specyfiki biologii komórek nowotworowych gruczołu mlekowego suk oraz ocena biochemicznych markerów prognostycznych i predykcyjnych.

Nowotwory gruczołu sutkowego suk są najczęściej występującymi nowotworami, w ocenie histopatologicznej ok.40-50% z nich stanowią nowotwory złośliwe. Z badań własnych wynika, że większość nowotworów złośliwych gruczołu mlekowego u suk jest pochodzenia

nabłonkowego. Nowotwory te wywodzą się z nabłonka pęcherzyków lub przewodów i przybierają postać gruczolakoraków brodawkowatych lub cewkowych prostych bądź złożonych.

W badaniach własnych nowotwory pochodzenia nabłonkowego stanowiły 92%. Raki stanowiły 89,8% nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Najwięcej zdiagnozowanych zostało raków złożonych i raków prostych, najmniej liczną grupę stanowiły raki lite. Jest to zgodne z wynikami prac niektórych autorów, aczkolwiek wyniki opracowań dotyczące liczby i rodzaju nowotworów gruczołu sutkowego suk, podawane przez różnych autorów są bardzo różne. Löhr et al. (1997) stwierdzili, że 50% nowotworów gruczołu sutkowego suk stanowią nowotwory złośliwe, Hellmén et al. (1993) ocenili częstotliwość występowania nowotworów złośliwych na 68%. Jednak są też opracowania, z których wynika, że około połowę stanowią nowotwory niezłośliwe (Bostock et al. 1992, Gilbertson et al. 1983). Moulton et al. (1990) uważają, że nowotwory niezłośliwe stanowią około 80% przypadków, a większość badanych guzów (65%) to guzy „niezłośliwe mieszane”, a więc takie, w których utkaniu oprócz tkanki nabłonkowej i łącznej występują także tkanka chrzęstna i kostna, natomiast obraz histopatologiczny świadczy o ich niezłośliwości. Nerurkar et al. (1987, 1989, 1990) twierdzą, że zmiany niezłośliwe to około 27% badanych guzów gruczołu sutkowego u suk. W badaniach własnych nowotwory niezłośliwe pochodzenia nabłonkowego stanowiły zaledwie 10,1%. Różnorodność tych wyników może wiązać się z brakiem jednolitych kryteriów oceny oraz brakiem jednolitej klasyfikacji nowotworów gruczołu sutkowego psów.

W badaniach własnych nowotwory gruczołu sutkowego pochodziły od suk należących do 18 ras w wieku od 3 do 16 lat. Podobnie w swoich badaniach stwierdzili Löhr et al. (1993) i Hellmén et al. (1988), którzy wykazali, że wiek suk, u których najczęściej diagnozuje się nowotwory gruczołu sutkowego waha się od 9 do 10 lat. Z klinicznego punktu widzenia bardzo interesująca wydaje się zależność pomiędzy wiekiem suk a stopniem histologicznej złośliwości nowotworu. U suk najmłodszych (poniżej 8 lat) większy udział miały raki o najniższym stopniu histologicznej złośliwości (61,1%), u suk najstarszych, powyżej 12 lat większą grupę stanowiły raki o pierwszym i drugim stopniu złośliwości (77,8%). Raki o trzecim stopniu histologicznej złośliwości diagnozowane były najczęściej u suk w wieku od 8 do 12 lat. W badaniach własnych wykazano, że najczęściej raków prostych i litych, a więc najbardziej złośliwych zdiagnozowano u suk w wieku od 8 do 12 lat.

Z dotychczasowych badań wynika, że czynnikiem rokowniczym może być też obecność lub brak komórkowych nacieków zapalnych (Skrzypczak 2004). Dane dotyczące częstości występowania nacieków komórkowych w nowotworach gruczołu sutkowego suk są bardzo skąpe. Gilbertson et al. (1983) stwierdzili nacieki komórkowe w 35% badanych zmianach przedrakowych i raków inwazyjnych. W badaniach własnych procent nowotworów, w których występowały nacieki był wyższy – 88%, większą intensywność nacieku wykazywały nowotwory o wyższym stopniu histologicznej złośliwości. Podobne wyniki przedstawiła Skrzypczak (2004), a także Kelly (1988) w nowotworach sutka u kobiet. W piśmiennictwie nie ma jednoznacznych danych dotyczących znaczenia nacieków komórkowych odnośnie rokowania. Niektórzy autorzy uważają, że obecność nacieków ma pozytywne znaczenie w hamowaniu wzrostu nowotworu. Inni natomiast twierdzą, że obecność nacieków wiąże się z dobrym (Rilke et al. 1991) lub złym rokowaniem (Parl i Dupont 1982) lub też, że nie ma żadnej wartości rokowniczej (Roses et al. 1982).

W badaniach własnych nie wykazano związku nacieków komórkowych z innymi markerami nowotworowymi, podobnie jak w badaniach Rodo (2007). Warto zwrócić uwagę na obecność w niektórych guzach ognisk martwicy, co może zaciecać prawidłowość wyników. W badaniach własnych potwierdzono, że ogniskowa martwica w guzach

nowotworowych jest skutkiem dysproporcji pomiędzy dużą aktywnością proliferacyjną a unaczynieniem nowotworu i może inicjować komórkowe odczyny zapalne.

Przeanalizowano również rozmieszczenie nacieków komórkowych. Uzyskane wyniki są odmienne od badań innych autorów, gdyż nacieki obserwowano w podścielisku, a nie rozproszone jak w badaniach Kelly et al. (1988) i Lee et al. (1996). Rola nacieków komórkowych w obrębie guza pozostaje niewyjaśniona i kontrowersyjna.

Uznany markerem w raku sutka u kobiet są receptory estrogenowe. W prawidłowym nabłonku gruczołu sutkowego u kobiet receptor estrogenowy (ER) wykrywany jest w 7-17% komórek. Szacuje się, że około 70-80% guzów sutka kobiet wykazuje ekspresję ER, guzy te cechują się wolniejszym wzrostem, wyższym zróżnicowaniem i lepszym rokowaniem (Bacus et al. 1989, Barzanti et al. 2000). Ravdin (1992) w swoich badaniach opisał ponad 50% guzów sutka u kobiet jako ER pozytywnych. Zaś w pozostałych nie stwierdził występowania tych receptorów. Badania ekspresji receptorów estrogenowych u suk jak dotychczas dały niejednoznaczne wyniki. Martin et al. (1984) badając 228 guzów u suk wykazali ekspresję ER zaledwie w 2,1% badanych nowotworów. Z kolei Pena et al. (1998) diagnozując 21 przypadków raka z jednocześnie toczącym się procesem zapalnym nie stwierdzili ekspresji receptorów estrogenowych. Według Sartin et al. (1992) największe szanse na długi okres przeżycia po zabiegu mają suki, u których w guzach wykazano ekspresję samego ER lub w koekspresji z PR, bowiem przy braku ER i PR badacze zaobserwowali najkrótszy okres przeżycia. Millanto et al. (2005), w badanych 47 rakach sutka suk stwierdzili, że ekspresja ER oraz PR w tych guzach nie koreluje z czasem przeżycia ani histologicznymi parametrami guza. Podobnie Sobczak-Filipiak i Malicka (1997) wykazały brak korelacji między ekspresją receptorów estrogenowych a indeksem mitotycznym.

W piśmiennictwie światowym istnieje duża rozbieżność co do receptorów estrogenowych jako czynników rokowniczych, niektórzy autorzy uznają je za pozytywny czynnik (Mulas 2005, Rodo 2007), ale też istnieją głosy postulujące, iż są one negatywnym markerem rokowniczym (Skrzypczak 2004). Ciekawe wydaje się, że w badaniach własnych niska ekspresja ER alfa korelowała ujemnie z wysoką ekspresją antygenu jądrowego Ki-67, tego samego zdania jest Pena (1998), która prowadziła badania w nowotworach sutka u suk oraz Ding (2004) badający raki sutka kobiet. Na podstawie badań własnych nie wykazano korelacji ekspresji ER z innymi markerami. Są doniesienia, które sugerują powiązanie Hsp90 z receptorami steroidowymi m.in. dla progesteronu, estrogenów i androgenów. Wiązanie odpowiedniego hormonu do receptora i jego oddziaływanie na DNA inicjuje aktywację lub represję określonych genów. Za utrzymanie receptora w stanie gotowości do związania hormonu odpowiedzialne jest Hsp90, które wiążąc się dodatkowo z białkami cytoplazmatycznymi tworzy wieloskładnikowy kompleks receptor – Hsp90 – białka towarzyszące. Jeżeli proces tworzenia kompleksu zostanie zahamowany, to receptor pozostaje w stanie nieaktywnym (Jiang et al. 2004). W badaniach własnych nie uzyskano żadnych zależności istotnych statystycznie pomiędzy ekspresją receptorów estrogenowych a białkiem Hsp90.

Wobec rozbieżności wyników w różnych badaniach wydaje się, że receptory estrogenowe nie mogą stanowić markera prognostycznego w nowotworach sutka suk.

Ważnym czynnikiem uznanym za marker złośliwości nowotworu jest jego aktywność proliferacyjna. Właściwa ocena aktywności proliferacyjnej komórek tworzących guzy nowotworowe ma znaczenie dla określenia jego biologicznej aktywności, a także znajduje zastosowanie w ustalaniu terapii chorób nowotworowych. Wysokie wartości indeksu mitotycznego korelują z rozmiarem guza oraz obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (Mirecka et al. 1993, Niwińska 1995). W badaniach własnych aktywność proliferacyjną oceniano poprzez obliczanie indeksu mitotycznego oraz ocenę odsetka komórek

wykazujących ekspresję antygenu jądrowego Ki-67. Aktywność proliferacyjna zależna była w sposób istotny zarówno od rodzaju nowotworu jak i stopnia histologicznej złośliwości. Najwyższą wartością indeksu mitotycznego charakteryzowały się raki lite i proste oraz nowotwory o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości. Podobnie kształtowały się wyniki ekspresji antygenu jądrowego Ki-67. Najwyższa ekspresja białka Ki-67 została odnotowana w rakach litych i prostych oraz nowotworach G3. Jest dużo prac poświęconych badaniom ekspresji białka Ki-67 w komórkach nowotworowych. Podobne wyniki uzyskał Nieto (2000), który prowadził badania na nowotworach gruczołu sutkowego i stwierdził, że ekspresja antygenu jądrowego Ki-67 jest wysoka w nowotworach o wyższym stopniu histologicznej złośliwości. Podobne wyniki uzyskali również Peña (1998), Giziński (2003) i Szczubiał (2002). Badali oni ekspresję antygenu jądrowego Ki-67 w nowotworach gruczołu sutkowego u suk i doszli do wniosków, że ekspresja Ki-67 jest ważnym czynnikiem prognostycznym, wiąże się bowiem z wyższym ryzykiem powstawania przerzutów, krótszym okresem do nawrotu choroby oraz krótszym okresem przeżycia. Podobne wyniki uzyskano w raku sutka u kobiet. Wykazano, że nowotwory o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości odznaczają się wysoką ekspresją białka Ki-67. I chociaż odmienne wyniki uzyskał Löhr (1997), ekspresją białka Ki-67 jako czynnika prognostycznego w raku sutka zasługuje na szczególną uwagę.

Na szybkość wzrostu guza mają wpływ czynniki związane z hamowaniem cyklu komórkowego i prowadzące do apoptozy komórek nowotworowych. W warunkach fizjologicznych taką funkcję pełni m.in. produkt białkowy genu *P53*. Ważną rolę w niekontrolowanej proliferacji jak i oporności na apoptozę w komórkach nowotworowych odgrywają mutacje genu *P53*. Zlokalizowane w komórce prawidłowe białko *P53*, decyduje o tym czy komórka zatrzyma podziały by naprawić uszkodzenia, czy też uruchomi proces apoptozy (Attardi i Jacks 1999). Ze względu na utratę zdolności supresorowych zmutowane białko *P53* przebywa w komórce znacznie dłużej niż białko prawidłowe dlatego diagnostyka immunohistochemiczna umożliwia jego wizualizację w jądrze komórkowym.

U psów ekspresję białka *P53* stwierdzono w nowotworach niezłośliwych (Muto 2000) i złośliwych (Mayr 1998, Muto 2000, Veldhoen 1999) gruczołu sutkowego. Muto (2000) uważa, iż białko *P53* będące produktem mutacji genu odpowiedzialnego za jego syntezę, może pełnić istotną funkcję w procesie karcinogenezy, a także może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

Zostało to potwierdzone przez Chung-Ho (2004), który wykazał, że obecność *P53* w komórkach guza jest związana z jego złośliwością i źle rokuje w przypadku nowotworów gruczołu sutkowego u suk. Związek między ekspresją *P53* a stopniem histologicznej złośliwości w kostniakomięsakach u psów wykazał Sagartz (1996).

W badaniach własnych ekspresję białka *P53* obserwowano w jądrach komórek nowotworowych zarówno w nowotworach niezłośliwych jak i złośliwych. Spośród wszystkich raków ponad 50% wykazywało pozytywną reakcję białka *P53*. Najniższą ekspresję zanotowano w gruczolakach, tylko w 4 nowotworach niezłośliwych stwierdzono reakcję pozytywną na bardzo niskim poziomie. Analizując wyniki uzyskane w badaniach własnych stwierdzono najwyższą ekspresję białka *P53* w rakach złożonych, a pod względem stopnia histologicznej złośliwości najwyższy poziom ekspresji obserwowano w rakach G1 i G2. Badając ekspresję białka *P53* w poszczególnych grupach wiekowych, najwyższy poziom wykazano u suk najmłodszych. Wyniki badań własnych są zgodne z wynikami uzyskanymi przez Rungsipipata (1999), który również stwierdził najwyższy poziom ekspresji białka *P53* w rakach złożonych oraz prostych, wykazał on również ekspresję tego białka w gruczolakach (16%). W badaniach własnych raki charakteryzowały się większą średnią liczbą komórek wykazujących ekspresję *P53* w porównaniu z gruczolakami. Nieco inne dane uzyskał w

swoich badaniach Gamblin (1997), który przeprowadził analizę 16 gruczolakoraków gruczołu sutkowego suk i obecność białka P53 stwierdził tylko w 12,5% przypadków. Inne wyniki, co do ekspresji białka P53 uzyskała Rodo (2007), stwierdzając dodatnią korelację pomiędzy aktywnością proliferacyjną, a liczbą komórek wykazujących ekspresję białka P53.

W badaniach własnych porównując ekspresję białka P53 z ekspresją antygenu jądrowego Ki-67 nie wykazano statystycznie zależnej istotności między tymi dwiema cechami nowotworów. Uzyskane dane mogą częściowo tłumaczyć, dlaczego aktywacja onkogenów nie zawsze prowadzi do niekontrolowanej proliferacji, a przy zachowanej prawidłowej drodze przewodzenia sygnału powoduje stabilizację P53 i aktywację programowanej śmierci komórki. Ze względu na to, że dane z piśmiennictwa są niejednoznaczne istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących znaczenia ekspresji białka P53 jako czynnika rokowniczego w raku sutka u suk. Również wyniki badań dotyczących kobiet nie są jednoznaczne, większość prac wskazuje fakt, iż akumulacja białka P53 w komórkach wskazuje na niepomyślne rokowanie (Nakopoulon 1996), jednak Domagała (1993) stwierdził wysoką ekspresję białka P53 zarówno w dobrze rokującym raku rdzeniastym, jak i związanym, ze złą prognozą raku przewodowym. Różnorodność wyników, poddaje w wątpliwość stwierdzenie, iż nowotwory, które wykazują pozytywną reakcję immunohistochemiczną na białko P53 będą rokowały gorzej, jak również, że mutacja genu P53 może być odpowiedzialna za większą proliferację w nowotworach o zaawansowanej złośliwości.

W badaniach własnych liczba komórek, która ulegała apoptozie nie różniła się istotnie w poszczególnych rodzajach nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Największą liczbę komórek ulegających apoptozie stwierdzono w rakach złożonych. Wykazano statystycznie istotną różnicę w liczbie komórek ulegających apoptozie pomiędzy nowotworami G1 i G3 ($p=0,035$). Znacznie wyższy indeks apoptotyczny obserwowano w nowotworach G1. Porównując ekspresję białka P53 z wynikami badania apoptozy nie stwierdzono korelacji, mimo, iż uważa się, że istnieją tu funkcjonalne powiązania.

Interesującym zagadnieniem wydaje się porównanie ekspresji białek szoku cieplnego z ekspresją białka P53. Ważną rolę w przeciwdziałaniu apoptozie przypisuje się właśnie białkom szoku cieplnego. Najbardziej istotne w procesie hamowania apoptozy wydają się być białka Hsp70 i Hsp27. Istnieje wciąż wiele niejasności, co do sposobu przekazywania sygnału śmierci wzbudzanego przez różnorodne czynniki apoptotyczne, jak też molekularnych uwarunkowań komórki do włączania programu śmierci. Ponieważ indukcja apoptozy i ekspresja Hsp wywoływane są przez te same czynniki, można więc doszukiwać się korelacji między tymi dwoma procesami.

Z badań nad nowotworem piersi u kobiet wynika, że ważnym czynnikiem prognostycznym nowotworów sutka mogą być białka szoku cieplnego (Morino et al. 1997). W piśmiennictwie niewiele jest danych literaturowych dotyczących ekspresji białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego u suk, jak również nie została precyzyjnie określona rola tych białek w procesie karcinogenezy. W dotychczasowych badaniach stwierdzono jedynie, że w nowotworach sutka u suk dochodzi do ekspresji białek szoku cieplnego, lecz nie wykazano powiązań tych białek z innymi markerami nowotworowymi.

Seymour (1990) prowadził badania dotyczące raka śluzówki macicy u kobiet i stwierdził, że białka szoku cieplnego są przydatnym markerem w diagnostyce tych nowotworów. Ekspresję Hsp27 badano też w raku piersi u kobiet (Cioccia et al. 1990) i stwierdzono związek pomiędzy ekspresją tego białka a stopniem zróżnicowania komórek guza. Podobne badania prowadził Storm (1996) stwierdzając, że guzy, w których obecna była ekspresja Hsp27 wykazywały wyższy stopień złośliwości niż guzy, gdzie ekspresja tego białka była negatywna. Ekspresję białek Hsp70 i Hsp90 w raku piersi u kobiet badał

Kumaraguruparan (2006), stwierdził on korelację między ekspresją obu białek a aktywnością proliferacyjną. Kumaraguruparan (2006) potwierdził, że białka szoku cieplnego są istotnym czynnikiem prognostycznym w raku piersi u kobiet.

Rommanucci (2006) stwierdził ekspresję białek z rodziny Hsp70 i Hsp90 w gruczolakorakach prostych i złożonych oraz litych gruczołu sutkowego suk. Ekspresję tych białek autorka obserwowała zarówno w cytoplazmie jak i w jądrach komórek nowotworowych. W pracy tej nie podjęła jednak próby sprawdzenia czy istnieją zależności między białkami szoku cieplnego, a innymi markerami nowotworowymi.

W badaniach własnych ekspresję białka Hsp70 stwierdzono w 86,4% badanych nowotworów, zaś ekspresję Hsp90 obserwowano w 66,2% nowotworów. Najwyższą ekspresję białka Hsp70 wykazano w rakach złożonych i rakach prostych oraz rakach G1. Ekspresję białka Hsp90 obserwowano w rakach litych. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między liczbą komórek wykazujących ekspresję białek Hsp70 i Hsp90 a poszczególnymi stopniami złośliwości nowotworów. Celem badań własnych było wykazanie związków pomiędzy ekspresją białek szoku cieplnego, a innymi czynnikami prognostycznymi. Porównując ekspresję białka Hsp70 z ekspresją białka Hsp90 w poszczególnych rodzajach nowotworów stwierdzono wysoką istotność statystyczną pomiędzy ekspresją białek szoku cieplnego. Analizując zależność między ekspresją antygenu jądrowego Ki-67, a ekspresją białek szoku cieplnego wykazano, że najwyższą ekspresją Ki-67 była w rakach litych podobnie jak ekspresja białka Hsp90. Również najwyższą ekspresję białka Hsp90 i Ki-67 stwierdzono w rakach o najwyższej złośliwości. Można zatem Hsp90 uznać za marker złośliwości.

Bardzo nieliczne są badania dotyczące ekspresji Cox-2 w nowotworach gruczołu sutkowego u suk (Dore 2003, Heller 2005, Nowak 2005), a zagadnienie to wydaje się bardzo interesujące także ze względu na sugestie, że Cox-2 ma zdolność blokowania apoptozy, a także wykazuje związek z innymi markerami nowotworowymi.

W badaniach własnych spośród wszystkich badanych nowotworów pochodzenia nabłonkowego, aż 91,7% z nich wykazało pozytywną ekspresję Cox-2. Wśród raków najliczniejszą grupę 49,6% wykazującą ekspresję Cox-2 stanowiły raki złożone, nieco mniejszą gruczolakoraki proste 37,8%. Podobne wyniki uzyskał Dore (2003), stwierdzając pozytywną reakcję Cox-2 w 67% rakach złożonych i 47% rakach prostych. W badaniach własnych stwierdzono, że wśród raków najwyższą ekspresją Cox-2 odznaczają się raki proste, a najniższą raki lite. Podobne dane przedstawił Heller (2001) stwierdzając ekspresję Cox-2 w gruczolakorakach, w przeciwieństwie do raków litych.

W badaniach własnych również nie wykazano zależności pomiędzy ekspresją Cox-2 a receptorami estrogenowymi.

Wynikach badań własnych są zgodne z wynikami Ristimaki, iż zwiększenie ekspresji cyklooksygenazy – 2 w nowotworach wiąże się z wyższym indeksem mitotycznym, czyli zwiększoną aktywnością proliferacyjną. Im wyższy indeks mitotyczny tym wyższa ekspresja Cox-2. Ekspresja antygenu jądrowego Ki – 67 była obecna w nowotworach o podwyższonej ekspresji Cox-2, lecz nie wykazano korelacji między tymi markerami, natomiast wykazano wysoką istotną korelację statystyczną pomiędzy ekspresją Cox-2 a ekspresją białka P53 i Hsp70. Średnia liczba komórek wykazujących ekspresję P53 była większa w nowotworach o wyższym stopniu ekspresji Cox-2. Uzyskane wyniki badań własnych wskazują na ważną rolę cyklooksygenazy – 2 w procesie nowotworzenia, wiąże się to z jej zdolnością do hamowania apoptozy. W rakach G3, charakteryzujących się niskim indeksem apoptotycznym stwierdzona została wysoka ekspresja Hsp70 i Cox-2. Wyniki te pozwalają przypuszczać, że ekspresja Cox-2 wiąże się z niepomyślnym rokowaniem raków sutka. Dodatnia korelacja pomiędzy ekspresją Cox-2 a indeksem mitotycznym i ekspresją białka P53, a także stwierdzenie w

analizie statystycznej istotnych różnic między stopniem ekspresji Cox-2 a średnią liczbą komórek wykazujących ekspresję Hsp70 wskazuje na istotną rolę Cox-2 jako czynnika prognostycznego. Wniosek ten potwierdzają również inni autorzy (Lanza – Jacoby 2004; Liu 1996; Ristimaki 2002; Dempke 2001).

Wnioski końcowe wynikające z badań własnych:

Ekspresja cyklooksygenazy - 2 może być markerem złośliwości nowotworów gruczołu sutkowego suk, gdyż stwierdzono wyższą ekspresję Cox-2 w gruczolakorakach (w porównaniu do gruczolaków) oraz w rakach o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości,

Ekspresję Hsp90 można uznać za marker stopnia zróżnicowania i stopnia złośliwości w rakach gruczołu sutkowego suk, gdyż najwyższy stopień ekspresji wykazywały raki lite i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości,

Stwierdzono ekspresję Hsp70, lecz nie wykazano korelacji z innymi czynnikami, co przemawia za brakiem przydatności Hsp70 jako markera w diagnostyce nowotworów gruczołu sutkowego u suk,

Receptory estrogenowe nie są przydatnym markerem w diagnostyce histopatologicznej nowotworów gruczołu sutkowego suk.

Obszar tematyczny badań naukowych 3

[5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 12; prace przeglądowe (2B), poz. 4]

„Zjawisko oporności wielolekowej – rola glikoproteiny – P w diagnostyce raka sutka u suk”

W obszarze moich zainteresowań naukowych znajduje się również tematyka dotycząca oporności wielolekowej w nowotworach gruczołu sutkowego. Badania własne przy współpracy z Zakładem Patomorfologii SGGW w Warszawie zostały przeprowadzone na raku sutka suk. Wyniki badań własnych dotyczące oporności wielolekowej i roli glikoproteiny – P w diagnostyce raka sutka u suk zostały przedstawione w **1 pracy przeglądowej [5.1.1 tabela 2 (2B) poz. 4] oraz 1 pracy oryginalnej [5.1.1 tabela 2 (2A) poz. 12].**

Badając markery prognostyczne w nowotworach zwraca się w ostatnich latach uwagę na rolę białka glikoproteiny - P (P-gp), będącej produktem genu *MDR-1*. Odkrycie tego genu dało nadzieję na opracowanie skutecznej terapii przeciwnowotworowej, gdyż umożliwia określenie celowej chemioterapii. Oporność wielolekowa w komórkach ludzkich, w tym w komórkach nowotworowych związana jest ze zmniejszeniem gromadzenia leków wewnątrzkomórkowo oraz skorelowana jest ze zwiększoną ekspresją *MDR*, które kodują glikoproteiny błon komórkowych – glikoproteiny P. W onkologii oznaczanie ekspresji glikoproteiny - P było wykonywane w wielu rodzajach nowotworów np. jajnika, okrężnicy, gruczołu sutkowego i żołądka (Veneroni et al.1994, Xia et al.2008, Parissenti et al. 1999, Zhang et al.2008).

Ekspresję P-gp stwierdzono w nowotworach pochodzenia nabłonkowego i mezenchymalnego u psów (Ginn 1996). Nieliczne są prace, w których podejmowano próby oceny ekspresji P-gp w rakach sutka u psów. Petterino (2006) zbadał ekspresję P-gp w nowotworach gruczołu sutkowego suk. Autor ten przeprowadził badania zarówno w

nowotworach złośliwych jak i niezłośliwych. Stwierdził on znamienne większą ekspresję omawianego markera w grupie nowotworów złośliwych. Podobne wyniki zostały uzyskane w badaniach własnych, gdzie ekspresję P-gp obserwowano w 76% badanych nowotworów gruczołu sutkowego suk. Najliczniejszą grupę o pozytywnej reakcji immunohistochemicznej dla P-gp stanowiły raki złożone 90,9% i proste 73%. Wysoką ekspresję odnotowano w rakach o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości. Ponieważ niewiele jest prac dotyczących badań nad ekspresją P-gp w rakach sutka u psów, podjęto próbę nie tylko stwierdzenia obecności ekspresji i miejsca lokalizacji P-gp, ale też wykazania związku P-gp z innymi markerami nowotworowymi. Stwierdzono w analizie statystycznej dodatnią korelację między ekspresją P-gp a ekspresją Cox-2 wykazując istotność dla badanych cech nowotworów ($p=0,021$). Można zauważyć, że ekspresja obu markerów była znacząca w rakach o wysokim stopniu histologicznej złośliwości.

Ekspresję P-gp badano także w chłoniakach u psów i podjęto również próby prowadzenia badań na nowotworach poddanych chemioterapii, a następnie porównano je z wynikami badań na nowotworach nieleczonych. Wyższą ekspresję stwierdzono w komórkach nowotworów poddanych chemioterapii.

Wniosek końcowy wynikający z badań własnych:

Ekspresja P-gp koreluje pozytywnie ze stopniem histologicznej złośliwości, co może mieć znaczenie w postępowaniu terapeutycznym.

Obszar tematyczny badań naukowych 4

[5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 2, 4; 5.3 tabela 3 – komunikaty zjazdowe, poz. 1].

„Badania dotyczące nowotworów kości i nowotworów przewodu pokarmowego u zwierząt”

Oprócz wyżej wymienionych projektów badawczych w latach 2007-2009 zaangażowana byłam w badania dotyczące nowotworów kości i przewodu pokarmowego u zwierząt w ramach współpracy z dr hab. Rafałem Spierzyńskim oraz dr hab. Wojciechem Bieleckim. Wyniki tych badań zostały przedstawione w **2 publikacjach oryginalnych** [5.1.1 tabela 2, (2A), poz. 2 i 4] oraz na **1 konferencji krajowej** [5.3 tabela 3, poz. 1].

Obszar tematyczny badań naukowych 5

[5.1.1 tabela 2 – prace oryginalne (2A), poz. 18, 19, 20; prace przeglądowe (2B), poz. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

„Markery w diagnostyce nowotworów oraz profilaktyka nowotworów i wiedza różnych grup społecznych na jej temat”

Obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zgonów są choroby nowotworowe. Wczesne wykrycie daje większą szansę na wyleczenie, lecz należy brać pod uwagę, że rozrost nowotworowy przebiega zwykle bezobjawowo, a objawy są nieswoiste aż do momentu, gdy guz osiągnie duże rozmiary lub gdy dojdzie do przerzutów do narządów odległych.

Dlatego tak ważne jest poszukiwanie nowych markerów, które mogą być pomocne w identyfikacji obecności nowotworów, a także w prognozowaniu oraz opracowywaniu nowych terapii. Równie istotna jest świadomość społeczeństwa na temat przyczyn i profilaktyki nowotworów.

Tym zagadnieniom został poświęcony cykl prac oryginalnych i przeglądowych traktujących o markerach w diagnostyce wybranych nowotworów takich jak: nowotwory nerki, piersi, jajnika, szyjki macicy i endometrium, a także o przyczynach środowiskowych chorób nowotworowych i wiedzy na temat nowotworów oraz czynników powodujących ich powstawanie w różnych grupach społecznych.

5.1.2. Rozdziały w książkach międzynarodowych

W 2012 roku otrzymałam zaproszenie od redaktora naukowego monografii pt. „A Bird’s Eye View of Veterinary Medicine” Carlos C. Perez-Marin do międzynarodowego projektu, którego celem było powstanie książki na podstawie najnowszych badań naukowych w zakresie weterynarii. Zostałam zaproszona do sekcji onkologicznej, to zaproszenie redaktora do współpracy w międzynarodowym projekcie zaowocowało jednym rozdziałem pt. „Prospective study of tumor markers as prognostic factors in the histopathological differential diagnosis of mammary gland neoplasms in female canines”.

Badowska-Kozakiewicz AM. *A Bird’s Eye View of Veterinary Medicine*, pod redakcją Carlos C. Perez-Marin, Intech Open Access Publisher. ISBN: 978-953-51-0031-7, 2012. Part 2 Clinical Attention In Pets, Chapter 12 “Prospective study of tumor markers as prognostic factors in the histopathological differential diagnosis of mammary gland neoplasms in female canines”, str. 199-230.

Ponownie w 2013 roku zostałam zaproszona przez redaktora naukowego Rita Payan Carreira do współpracy międzynarodowej w projekcie powstania monografii pt. „Insights from Veterinary Medicine”, mój udział w projekcie polegał na przygotowaniu rozdziału pt. „Immunohistochemical analysis of progesterone receptor an proliferating cell nuclear antigen in canine inflammatory mammary carcinoma”.

Badowska-Kozakiewicz AM. *Insights from Veterinary Medicine*, pod redakcją Rita Payan Carreira, Intech Open Access Publisher. ISBN: 978-953-51-1005-7, 2013. Chapter 2: “Immunohistochemical analysis of progesterone receptor an proliferating cell nuclear antigen in canine inflammatory mammary carcinoma”, str. 35-48.

5.1.3. Rozdziały w książkach krajowych

- 1. Badowska-Kozakiewicz AM.** „Patofizjologia człowieka” red. Badowska-Kozakiewicz AM, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7, Rozdział I.1. Podstawy nozologii ogólnej, str. 3-10.
- 2. Badowska-Kozakiewicz AM.** „Patofizjologia człowieka” red. Badowska-Kozakiewicz AM, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7. Rozdział I.2. Zarys patofizjologii komórki, str.11-28.
- 3. Badowska-Kozakiewicz AM.** „Patofizjologia człowieka” red. Badowska-Kozakiewicz AM, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7. Rozdział II.11. Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, str. 363-380.
- 4. Badowska-Kozakiewicz AM.** „Patofizjologia człowieka” red. Badowska-Kozakiewicz AM, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. 1, 2013. ISBN: 978-832-004-530-7. Rozdział II.16. Patofizjologia krwi i zaburzeń krzepnięcia, str.479-511.

5. **Badowska-Kozakiewicz AM.** „Kurs z fizjologii doświadczalnej”. Podręcznik dla studentów Wydziałów Nauki o Zdrowiu i Fizjoterapii; red. Wróbel E, Wydawnictwo Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wyd.1, 2011. ISBN: 978-83-7637-189-4. Rozdział 5. Fizjologia krwi. Badania morfologiczne i biochemiczne, str. 109-140.
6. **Badowska-Kozakiewicz AM.** „Kurs z fizjologii doświadczalnej”. Podręcznik dla studentów Wydziałów Nauki o Zdrowiu i Fizjoterapii; red. Wróbel E, Wydawnictwo Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wyd.1, 2011. ISBN: 978-83-7637-189-4. Rozdział 6. Mechanika oddychania. Badanie spirometryczne płuc, str. 141-166.

5.1.4. Redaktorstwo naukowe

„*Patofizjologia człowieka*” - redakcja naukowa **Badowska-Kozakiewicz AM**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, ISBN: 9788320045307, Wyd.1., 2013.

Podręcznik, którego jestem redaktorem naukowym stanowi wprowadzenie do problemów klinicznych. Jest w pełni nowoczesny, zgodny z aktualnym, obowiązującym na uczelniach medycznych programem nauczania. Składa się on z dwóch części: patofizjologii ogólnej i narządowej. Uwagę czytelnika kieruje się na kliniczne aspekty zagadnień teoretycznych, traktując patofizjologię jako wstęp do nauk klinicznych. W części pierwszej poświęconej patofizjologii ogólnej omówiono badanie podstawowych odpowiedzi komórek i tkanek na bodźce patologiczne. W części drugiej dotyczącej patofizjologii szczegółowej opisano zmiany i zaburzenia w pracy poszczególnych narządów i układów organizmu, będące wynikiem choroby. Każdy z rozdziałów obejmuje zagadnienia związane z patomechanizmem zaburzenia, kliniczną oceną chorego, obrazem klinicznym, a także w wybranych przypadkach z leczeniem. Rozdziały w obu częściach odpowiadają poszczególnym działom włączonym do programu nauczania patofizjologii. Na końcu rozdziałów zamieszczono pytania kontrolne oraz opisy przypadków klinicznych.

5.2. Kierowanie i udział w projektach badawczych

Byłam wykonawcą 2 projektów badawczych realizowanych w ramach prac statutowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2015/2016 i 2014/2015, a także byłam kierownikiem 4 projektów służących rozwojowi młodych naukowców finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wszystkie wyżej wymienione projekty zostały zrealizowane, również byłam wykonawcą 1 projektu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji 2009/2010, numer: N30800632/0667 (grant promotorski). Obecnie jestem wykonawcą 1 projektu badawczego realizowanego w ramach prac statutowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2016/2017, a także wykonawcą 1 projektu służącego rozwojowi młodych naukowców finansowanego w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2016/2017.

Wykaz wszystkich projektów w których byłam lub jestem kierownikiem/wykonawcą

1. Transkrypcyjne, hormonalne i metaboliczne wskaźniki prognostyczne w nowotworach gruczołu sutkowego suk - grant promotorski Ministerstwa Nauki i Informatyzacji 2009/2010, numer: N30800632/0667 – wykonawca

2. „Adaptacja komórek nowotworowych do stanu hipoksji” - immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 oraz VEGF i EPO w inwazyjnych rakach przewodowych piersi wykazujących nadekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych - grant - Konkurs projektów badań naukowych i prac rozwojowych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich, finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2011, numer: NZME/PM41/11 – **kierownik**
3. „Wpływ nasilenia hipoksji i unaczynienia na występowanie klasycznych czynników rokowniczych u kobiet chorych na raka piersi - immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 oraz VEGF, EPO i EPO-R w inwazyjnych rakach piersi” - grant - Konkurs projektów badań naukowych i prac rozwojowych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich, finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2012, numer: NZME/PM42/12/12 – **kierownik**
4. „Wpływ nasilenia hipoksji i unaczynienia na występowanie klasycznych czynników rokowniczych u kobiet chorych na raka piersi – immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 oraz VEGF, EPO i EPO-R w inwazyjnych rakach przewodowych piersi wykazujących nadekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz receptora HER2” - grant - Konkurs projektów badań naukowych i prac rozwojowych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich, finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2013, numer: NZME/PM41/13/13 – **kierownik [kontynuacja badań z projektu numer NZME/PM42/12/12]**
5. „Immunohistochemiczna analiza ekspresji markerów hipoksji i neowaskularyzacji w inwazyjnych rakach przewodowych piersi wykazujących nadekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz receptora HER2” – grant - Konkurs projektów badań naukowych i prac rozwojowych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich, finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2015, numer: NZME/PM42/15 – **kierownik**
6. „Wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne u kobiet ze zdiagnozowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi” - **projekt badawczy realizowany w ramach prac statutowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2014/2015 – wykonawca**
7. „Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy - 2 w inwazyjnym przewodowym raku piersi – NST” - **projekt badawczy realizowany w ramach prac statutowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2015/2016 – wykonawca**
8. „Immunohistochemiczna ocena ekspresji białka MRE11 w pierwotnych ogniskach raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych” - **projekt badawczy realizowany w ramach prac statutowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2016/2017 – wykonawca**
9. „Apoptoza w potrójnie ujemnym raku piersi” grant - Konkurs projektów badań naukowych i prac rozwojowych służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich, finansowanych w ramach działalności naukowej Wydziałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2016/2017, numer: NZME/PM1/16 – **wykonawca**

5.3. Udział w konferencjach i kongresach naukowych

Jestem autorem/współautorem **9 komunikatów zjazdowych prezentowanych na konferencjach i kongresach naukowych, w 5 z nich jestem pierwszym autorem [5.3 tabela 3].**

Tabela 3. Wykaz komunikatów naukowych prezentowanych na konferencjach i kongresach

Lp.	Komunikaty naukowe na konferencjach i kongresach
1	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Retrospective assessment of histopathological examination of bone neoplasms in dogs in 1996 - 2006” Badowska-Kozakiewicz AM , Sapieryński R, Bielecki W. 2 nd Polish-Ukrainian Conference „Microbiology in the XXI century”. Warsaw Agricultural University – SGGW, 24 - 26.09.2007;
2	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „The influence of lead and cadmium ions on the entomopathogenic nematodes <i>Steinernema feltiae</i> Filipjev” Kamionek M, Badowska-Kozakiewicz AM , Jarmuł-Pietraszczyk J. XIII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Kraków, 12-13.05.2008 – „Metal ions and other abiotic factors in the environment”. Katedra Ochrony Środowiska Rolniczego, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie;
3	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Evaluation of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in neoplasms of the mammary gland in bitches” Badowska-Kozakiewicz AM , Malicka E., Vaccines: Advances in Plant and Microbial Biotechnology, Infectious Immunity and Cancer Therapy. Warsaw Life Science University – SGGW Warsaw, Poland, 28 - 29. 11. 2008;
4	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Rzadko spotykane guzy gruczołu sutkowego psów” (Sekcja C – Choroby zwierząt towarzyszących) Dolka I, Badowska-Kozakiewicz AM , Sobczak-Filipiak M, Rodo A, Malicka E., XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych „Od nauki do praktyki” Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie, 18 - 20.09.2008;
5	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Comparative analysis of cellular and tissue transcriptomic profile in canine mammary chondrosarcoma and adenocarcinoma” Pawłowski KM, Król M, Majewska M, Badowska-Kozakiewicz AM , Mol JA, Malicka E, Motyl T., Abstracts of the Congress of Biochemistry and Cell Biology 43 rd Meeting of the Polish Biochemical Society and the 10 th Conference of the Polish Cell Biology Society, 7-11. 09.2008, Olsztyn;
6	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Comparison of cellular and tissue transcriptomic profiles in canine mammary tumour” (Poster Session) Pawłowski KM, Król M, Majewska M, Badowska-Kozakiewicz AM , Mol JA, Malicka E, Motyl T., 24 th Congress of the Polish Physiological Society, 11-13.09.2008, Lublin;
7	DONIESIENIE NAUKOWE / PREZENTACJA USTNA „Zjawisko hipoksji w potrójnie ujemnym raku piersi – immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 alfa w raku piersi niewykazującym ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz HER2” Badowska-Kozakiewicz AM , Patera J., VI Ogólnopolska Konferencja Postępy w Badaniach Biomedycznych, Sekcja Onkologia Molekularna, 05 - 06.12.2015, Warszawa;
8	PREZENTACJA USTNA „Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type: an analysis of 691 patients” Badowska-Kozakiewicz AM , Liszcz A, Sobol M, Patera J. VIII Konferencja Naukowa Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego prezentująca dorobek i potencjał naukowy WNoZ, 03.06.2016, Warszawa;
9	DONIESIENIE NAUKOWE / POSTER „Immunohistochemiczna ocena ekspresji glikoproteiny-P w korelacji z markerami hipoksji w raku piersi HER2 dodatnim” Badowska-Kozakiewicz AM , Sobol M, Patera J. IV Kongres Onkologii Polskiej 12-15.10.2016, Łódź;

5.4. Recenzje publikacji dla czasopism międzynarodowych i krajowych

W trakcie swojej pracy naukowej i dydaktycznej wielokrotnie byłam powoływana do pełnienia funkcji recenzenta w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i krajowym (łączna liczba recenzowanych publikacji – 34) takich jak:

Acta Biochimica Polonica (IF=1,153) - 1 recenzja

Contemporary Oncology (MNiSW/KBN=14) - 13 recenzji

Tumor Biology (IF=3,611) - 6 recenzji

Polish Journal of Pathology (1,128) - 5 recenzje

Advances in Hygiene and Experimental Medicine (IF=0,573) - 1 recenzja

Oral Diseases (IF=2,427) - 1 recenzja

Archives of Physiology and Biochemistry (IF=1,763) - 1 recenzja

Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy (IF=0,357) - 1 recenzja

Journal of Veterinary Research (IF=0,357) (wcześniejsza nazwa czasopisma Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy) - 2 recenzja

OMICS Publishing Group – Cancer Group – 3 recenzje

5.5. Działalność organizacyjna i udział w zespołach eksperckich oraz konkursowych

1. Stworzenie w Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka WUM laboratorium do badań cytoimmunohistochemicznych.
2. Funkcja recenzenta w sekcji Onkologiczno & Hematologicznej podczas Warsaw International Medical Congress for Young Scientists 7-10th May 2015 Warsaw Session: Oncology & Hematology [poniżej wykaz recenzowanych przeze mnie referatów]:
 - *Adjuvant radiotherapy doses in recurrence area in primary oral cavity squamous cell carcinoma treatment [WIMC-ID:5337]*
 - *The effectiveness of phytotherapy and antioxidant therapy in treating fibrocystic mastopathy [WIMC-ID:5108a]*
 - *Sunitinib objective response determinants in metastatic renal cell cancer [WIMC-ID:5271]*
 - *Potential application of adenanthin in antitumor therapy as a mechanism selective inhibitor of thioredoxin-thioredoxin reductase system through nucleophilic cysteines modification [WIM-ID: 5264]*
 - *The risk of malignancy in incidentally detected thyroid lesions by 18F-FDG PET/CT examination [WIMC-ID: 5375]*
 - *Statistical research of main localizations of malignant neoplasms and trends for incidence and mortality in Ukraine and Australia [WIMC-ID: 5335]*
 - *Renal cell cancer as hormonal disease [WIMC-ID: 5508c]*
 - *Analysis of the Immunohistochemical expression of p53 and Ki-67 protein in primary colorectal adenocarcinoma [WIMC-ID: 5407].*
3. Członek Komisji Konkursowej dla przeprowadzenia konkursu na stanowisko Kierownika Centralnego Laboratorium Zwierząt Doświadczalnych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2015 r.

5.6. Działalność dydaktyczna

W ramach działalności dydaktycznej od 2009 roku prowadzę zajęcia z przedmiotów takich jak: fizjologia człowieka i patofizjologia (wykłady, seminaria i ćwiczenia) dla studentów kierunków medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przed rokiem 2009 w ramach studiów doktoranckich prowadziłam zajęcia dydaktyczne z przedmiotu histopatologia zwierząt (ćwiczenia) dla studentów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW.

Poza tym prowadzę przedmiot fakultatywny „Wprowadzenie do biologii komórki nowotworowej – podstawy diagnostyki onkologicznej” (wykłady) dla studentów kierunku lekarskiego I i II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jestem autorem programu nauczania ww. przedmiotu fakultatywnego dla studentów kierunku lekarskiego WUM.

Od 2012 roku jestem opiekunem naukowym studentów należących do Studenckiego Towarzystwa Naukowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w ramach współpracy ze studentami byłam opiekunem naukowym mini-grantów studenckich WUM realizowanych przez studentów STN.

Od roku 2014 sprawuję również opiekę na Studenckim Kołem Naukowym Biologii Komórki Nowotworowej przy Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka WUM, którego jestem założycielką. W roku 2015 i 2016 otrzymałam nagrodę indywidualną dydaktyczną JM Rektora WUM za opiekę nad studentami w ramach działalności Studenckiego Koła Naukowego Biologii Komórki Nowotworowej. Wielokrotnie członkowie SKN Biologii Komórki Nowotworowej zdobywali mini-granty studenckie WUM, w których pełniłam rolę opiekuna naukowego [wykaz w rozdziale 5.6.2], również pod moją opieką członkowie Koła prowadzili badania naukowe w zakresie immunohistochemicznej diagnostyki nowotworów mające na celu realizację mini-grantów studenckich, których wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.

Również pod moją opieką naukową w 2015 roku dwóch członków Koła Naukowego brało czynny udział w **Konferencji Międzynarodowej „11th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists” 07-10.05.2015 Warsaw, Session: Oncology & Hematology podczas, której został wygłoszony referat pt. „Histopathological characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast in women – analysis of 119 patients with ILC”(autorzy: Liszcz A, Zdun O., opiekun naukowy: Badowska-Kozakiewicz AM, Przybylski J), abstrakt został opublikowany w *Archives of Medical Science*, 2015; 11(2) (Suppl.1), str. 140; ISSN 1734-1922 oraz jeden członek Koła Naukowego brał czynny udział w **Konferencji Międzynarodowej „26th European Student’s Conference” 23-26.09.2015 Universitätsmedizin Berlin, Session: Pathology podczas, której został przedstawiony poster pt. „Histological and immunohistochemical evaluation of meta plastic breast carcinoma co-existing with triple-negative carcinoma of the breast” (autor: Budzik MP.; opiekun naukowy: Badowska-Kozakiewicz AM).****

W roku 2016 pod moją opieką naukową jeden członek Koła Naukowego brał czynny udział w **Konferencji Międzynarodowej „11th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists” 5-7.05.2016, podczas której został wygłoszony referat pt. „Pathomorphological outcome of invasive lobular breast cancer. Analysis of 59 cases” (autor: Liszcz A.; opiekun naukowy: Badowska-Kozakiewicz AM) oraz jeden członek Koła Naukowego brał czynny udział w **Konferencji Międzynarodowej „12th Warsaw International Medical Congress” 12-15.05.2016, podczas której został wygłoszony referat pt. „Knowledge of society in the presentation of cancer” (autor: Zdun O.; opiekun****

naukowy: Badowska-Kozakiewicz AM), a także jeden członek Koła Naukowego brał czynny udział w Konferencji Międzynarodowej „11th YES Meeting Conference” w Portugalii 15-18.09.2016, podczas której został przedstawiony poster pt. „Clinical and histopathological factors associated with novel prognostic markers of triple negative breast cancer” (autor: Budzik MP.; opiekun naukowy Badowska-Kozakiewicz AM).

Za działalność dydaktyczną otrzymałam 1 nagrodę zespołową oraz 4 nagrody indywidualne JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [wykaz w rozdziale 5.8]

5.6.1. Opieka naukowa nad studentami i doktorantami

Od momentu uzyskania stopnia doktora pełniłam funkcję promotora prac magisterskich i prac licencjackich, a także od roku 2014 biorę udział w opiece nad przebiegiem i realizacją części badawczej pracy doktorskiej realizowanej przez P. Koczkodaję w Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka pod kierunkiem naukowym Pana prof. dr hab. n med. Jacka Przybylskiego.

Byłam promotorem 4 prac licencjackich (prace zrealizowane) oraz 2 prac magisterskich (prace zrealizowane). Obecnie jestem promotorem 7 prac magisterskich (prace w trakcie realizacji).

Promotor prac licencjackich

- Środowiskowe przyczyny chorób nowotworowych i możliwości ich zapobiegania. Praca licencjacka. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Zdrowie Publiczne, autor J. Komoda, 2012 [zrealizowana];
- Skutki zdrowotne wynikające z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego (UV). Praca licencjacka. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Zdrowie Publiczne, autor P. Koczkodaj, 2012 [zrealizowana];
- Przyczyny oraz zdrowotne konsekwencje otyłości. Praca licencjacka. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Pielęgniarstwo, autor S. Handzel, 2014 [zrealizowana];
- Żywnienie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Praca licencjacka. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Pielęgniarstwo, autor E. Bibrowska, 2014 [zrealizowana].

Promotor prac magisterskich

- Ocena wiedzy uczniów szkół średnich na temat skutków zdrowotnych wynikających z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego - badania ankietowe. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Zdrowie Publiczne, autor P. Koczkodaj, 2014 [zrealizowana];
- Immunohistochemiczna ocena ekspresji osteopontyny w potrójnie ujemnym raku piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych. Praca magisterska. Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, kierunek Analityka Medyczna, autor M. Niedolistek, 2016 [zrealizowana];
- Wiedza kobiet w okresie przedmenopauzalnym i pomenopauzalnym hospitalizowanych na oddziałach ginekologicznych w zakresie profilaktyki raka piersi i szyjki macicy. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Pielęgniarstwo, autor A. Wrona, 2016/2017 [w trakcie realizacji];
- Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy - 1 i cyklooksygenazy - 2 (Cox-1 i Cox-2) w potrójnie ujemnych rakach piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych. Praca magisterska. Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, kierunek Analityka Medyczna, autor A. Pająk, 2016/2017 [w trakcie realizacji];
- Wiedza mężczyzn hospitalizowanych na oddziałach internistycznych i urologicznych na temat profilaktyki raka prostaty. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek Pielęgniarstwo, autor M. Grzegorzewski, 2016/2017 [w trakcie realizacji].
- Wiedza dorosłych pacjentów na temat profilaktyki nowotworów. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu, kierunek Pielęgniarstwo, autor M. Michałowska, 2016/2017 [w trakcie realizacji].
- Wiedza mieszkanek wsi na temat profilaktyki raka piersi. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu, kierunek Pielęgniarstwo, autor D. Strzelecka, 2016/2017 [w trakcie realizacji].

- Wiedza uczniów szkół średnich na temat zagrożeń wynikających z palenia papierosów. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu, kierunek Pielęgniarstwo, autor M. Strzelecka, 2016/2017 [w trakcie realizacji].
- Ocena poziomu wiedzy studentek pielęgniarstwa i pielęgniarek aktywnych zawodowo na temat profilaktyki raka płuc. Praca magisterska. Wydział Nauki o Zdrowiu, kierunek Pielęgniarstwo, autor J. Piersa, 2016/2017 [w trakcie realizacji].

Udział w opiece nad doktorantem

„Profilaktyka i ocena częstości występowania raka piersi u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym” [w trakcie realizacji]. Jednostka w której realizowana jest praca doktorska - Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, opiekun naukowy – prof. dr hab. n med. Jacek Przybylski, udział w opiece nad przebiegiem i realizacją części badawczej doktoratu – dr Badowska-Kozakiewicz AM.

5.6.2. Studenckie Koło Naukowe Biologii Komórki Nowotworowej przy Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W ramach sprawowania funkcji opiekuna SKN Biologii Komórki Nowotworowej **byłam opiekunem naukowym 10 projektów badawczych [zrealizowane], a obecnie jestem opiekunem naukowym 3 projektów [w trakcie realizacji]** realizowanych przez członków SKN Biologii Komórki Nowotworowej WUM.

Wykaz projektów badawczych, w których pełniłam/pełnię funkcję opiekuna naukowego

1. Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy-2 i jądrowego czynnika transkrypcji Pax-2 w nowotworach nerki. Mini-grant studencki NZME/NM1/13/13 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2013, kierownik mini grantu – Budzik MP; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
2. Ocena wiedzy uczniów szkół średnich na temat skutków zdrowotnych wynikających z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego - badania ankietowe. Mini-grant studencki NZME/NM2/13/13 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2013, kierownik mini grantu – Koczkodaj P; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
3. Wiedza studentek medycyny w zakresie zapobiegania nowotworom piersi i raka szyjki macicy. Mini – grant studencki NZME NM3/14 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2014, kierownik mini grantu - Liszcz A; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
4. Immunohistochemiczna analiza ekspresji HIF-1 oraz VEGF i EPO w inwazyjnych rakach przewodowych piersi wykazujących nadekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz receptora HER-2. Mini – grant studencki NZME NM1/14 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2014, kierownik mini grantu - Budzik MP; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
5. Analiza porównawcza wiedzy uczniów szkół średnich z Warszawy i Radzyna Podlaskiego na temat skutków zdrowotnych wynikających z nadmiernego korzystania z promieniowania ultrafioletowego. Mini – grant studencki NZME NM2/14 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2014, kierownik mini grantu - Koczkodaj P; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
6. Angiogeneza jako czynnik rokowniczy w inwazyjnych rakach przewodowych piersi wykazujących ekspresję receptora HER2. Mini – grant studencki NZME NM4/14 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2014, kierownik mini grantu - Sobieraj M; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
7. Oporność wielolekowa związana z glutationem – immunohistochemiczna ocena ekspresji glikoproteiny – P i transferazy S – glutationu w potrójnie ujemnym raku piersi w grupie pacjentek pT1N0 i pT2N0. Mini – grant studencki NZME NM4/15 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2015, kierownik mini grantu - Zdun O; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
8. Immunohistochemiczna ocena ekspresji białka p53, E-kadheryny oraz czynników angiogennych w raku potrójnie ujemnym piersi (TNBC). Mini – grant studencki NZME NM3/15 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2015, kierownik mini grantu - Sobieraj M; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**

9. Immunohistochemiczna analiza podstawowego profilu molekularnego potrójnie ujemnego raka piersi w korelacji z nowymi markerami prognostycznymi. Mini – grant studencki NZME NM1/15 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2015, kierownik mini grantu - Budzik M; **opiekun naukowy projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
10. Immunohistochemiczna ocena ekspresji Bcl-2 i Bax w inwazyjnym przewodowym potrójnie ujemnym raku piersi o potwierdzonej ekspresji HIF-1 alfa i erytropoetyny. Mini – grant studencki NZME NM2/15 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2015, kierownik mini grantu - Liszcz A; **opiekun projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
11. Immunohistochemiczna ocena ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX-2), matrix-metaloproteiny 9 (MMP-9) oraz genu 3 indukowanego wirusem Epsteina-Barr (EBI-3) w raku szyjki macicy. Mini – grant studencki NZME NM3/16 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2016, kierownik mini grantu – Sobieraj M; **opiekun projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
12. Molekularne podstawy złośliwości nowotworów. Immunohistochemiczna ocena wskaźników neowaskularyzacji w przewodowym inwazyjnym raku piersi. Mini – grant studencki NZME NM1/16 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2016, kierownik mini grantu – Budzik M; **opiekun projektu Badowska-Kozakiewicz AM,**
13. Ekspresja GLUT-1 i markerów hipoksji i angiogenezy w nowotworach szyjki macicy oraz stanach przednowotworowych. Mini – grant studencki NZME NM2/16 Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2016, kierownik mini grantu – Liszcz A; **opiekun projektu Badowska-Kozakiewicz AM.**

5.6.3. Popularyzacja nauki

1. Prowadzenie wykładów dla słuchaczy Uniwersytetu dla Dzieci Almamer Szkoła Wyższa w Warszawie, 2013,
2. Współpraca z Mazowieckim Samorządowym Centrum Doskonalenia Nauczycieli w Warszawie w ramach Regionalnego Programu Stypendialnego dla Uczniów Szczególnie Uzdolnionych oraz opieka dydaktyczna nad stypendystką w roku 2008/2009.

5.7. Współpraca naukowo-badawcza z innymi ośrodkami naukowymi

1. Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Nauk Przedklinicznych, Zakład Immunologii,
2. Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Diagnostyki Weterynaryjnej, Zakład Patomorfologii Zwierząt,
3. Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Zakład Patomorfologii.

5.8. Nagrody za działalność naukową i dydaktyczną

2009

II miejsce w konkursie na najlepszą prezentację w czasie dorocznej sesji naukowej poświęconej osiągnięciom naukowym pracowników Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego za pracę pt „Immunohistochemiczna ekspresja cyklooksygenazy – 2 i białek szoku cieplnego w nowotworach gruczołu sutkowego u suk”;

2010

Nagroda indywidualna naukowa trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za autorstwo pracy pt. "Comparison of cellular and tissue transcriptional profiles in canine mammary tumor";

2012

Nagroda zespołowa dydaktyczna pierwszego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za redakcję i współautorstwo podręcznika dla studentów Wydziału Nauki o Zdrowiu i Oddziału Fizjoterapii pt. „Kurs Fizjologii Doświadczalnej”;

2013

Nagroda indywidualna dydaktyczna drugiego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za autorstwo rozdziału pt. „Prospective study of tumor markers as prognostic factors in the histopathological differential diagnosis of mammary gland neoplasms in female canines” w książce pt. A Bird’s Eye View of Veterinary Medicine - ISBN: 978-953-51-0031-7, pod redakcją Carlos C. Perez-Marin, Intech Open Access Publisher 2012;

2014

Nagroda indywidualna dydaktyczna pierwszego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za redakcję naukową książki pt. "Patofizjologia człowieka", autorstwo 5 rozdziałów w książce pt. Patofizjologia człowieka" oraz rozdziału pt. "Immunohistochemical analysis of progesterone receptors and proliferating cell nuclear antigen in canine inflammatory mammary carcinoma" w książce pt. Insights from Veterinary Medicine;

2015

Nagroda indywidualna dydaktyczna trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za opiekę naukową nad studentami w ramach działalności Studenckiego Koła Naukowego Biologii Komórki Nowotworowej WUM;

2016

Nagroda indywidualna dydaktyczna trzeciego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za opiekę naukową nad studenckim kołem naukowym przy Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka WUM;

5.9. Kursy i szkolenia

Uczestniczyłam w kursach i konferencjach naukowo-szkoleniowych poświęconych przede wszystkim diagnostyce patomorfologicznej, technikom immunohistochemicznym oraz technikom hodowli komórkowej.

12 - 14.06.2006

Kurs Hodowli Komórek Zwierzęcych. Uniwersytet Warszawski, Wydział Biologii, Zakład Cytologii;

08 - 10.11.2006

Ukończony kurs w zakresie „Wstęp do endokrynologii molekularnej” Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej (liczba punktów edukacyjnych - 25);

15 - 17.01.2007

Ukończony kurs „System zarządzania w laboratorium i jego akredytacja” Centrum Analityczne, SGGW (budowa i utrzymanie systemu zarządzania w laboratorium, walidacja metod badawczych, zapewnienie jakości wyników badań, proces akredytacji laboratorium);

2007

Szkolenie z teorii dotyczącej automatyzacji barwień dodatkowych w laboratorium, przydatność barwień specjalnych w diagnostyce, a także z praktycznego zastosowania aparatu DAKO ARTISAN, przeznaczonego do barwień specjalnych. Szkolenie zostało zorganizowane przez Zakład

Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz firmę DAKO Polska Sp. z o. o. przy współpracy zakładu Patologii Szpitala Bielańskiego w Warszawie;

30.05.2008

77 Konferencja Konsultacyjno-Informacyjna pt. „Techniki laboratoryjne w praktyce patomorfologicznej” Zakład Patomorfologii CMKP w Warszawie;

12.06.2008

Ogólnopolskie szkolenie pt. „Diagnostyka immunohistochemiczna w patomorfologii” Zakład Patomorfologii CMKP w Warszawie;

19.05.2010

Szkolenie dotyczące nowoczesnych technik laboratoryjnych w immunohistochemii pt.: EnVision FLEX/RTU – najnowsze systemy w diagnostyce immunohistochemicznej”, organizowane przez Zakład Patomorfologii CMKP w Warszawie oraz firmę DAKO;

11.12.2012

„Profilaktyka chorób nowotworowych” – Wydział Ochrony Zdrowia Almamery Szkoła Wyższa w Warszawie – konferencja naukowo-szkoleniowa;

31.03.2016

Szkolenie „Nowe możliwości wysokoprzepustowych badań *in vivo* i *in vitro*” AnimaLab i Centrum Laboratorium Zwierząt Doświadczalnych CEPT Warszawa;

5.10. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Polskie Towarzystwo Onkologiczne - członek

5.11. Analiza bibliometryczna i podsumowanie całego dorobku naukowego i dydaktycznego na podstawie załącznika 6

1. Autor lub współautor **24 publikacji oryginalnych** (z czego 4 wchodzi w skład publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe) i **19 publikacji przeglądowych** (z czego 3 wchodzi w skład publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe)
(łącznie **43 publikacje**, z czego w **35** jestem **pierwszym autorem**, a w **38** pracach **autorem korespondującym** [*]):

A. LICZBA PUBLIKACJI PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA [#]:

- **publikacje oryginalne - 9** (w 8 jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem*)
- **publikacje oryginalne pełnotekstowe w suplementach czasopism - 1** (w której jestem współautorem, *IF=1,489*)
- **publikacje przeglądowe - 1** (w której jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem*)

łącna liczba publikacji - 11 (liczba publikacji z Impact Factor - 1, liczba publikacji bez Impact Factor - 10)

B. LICZBA PUBLIKACJI PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA:

- **publikacje oryginalne - 14** (w 10 jestem pierwszym autorem, a w 12 autorem korespondującym)
- **publikacje przeglądowe - 18** (w 16 jestem pierwszym autorem, a w 18 autorem korespondującym)

łącna liczba publikacji - 32 (liczba publikacji z Impact Factor - 14, liczba publikacji bez Impact Factor - 18)

C. ŁĄCZNA LICZBA PUBLIKACJI Z LISTY *Journal Citation Reports (JCR)* - 15

D. ŁĄCZNA LICZBA PUBLIKACJI Z PUNKTACJĄ MNiSW - 43

E. ŁĄCZNY *Impact Factor (IF)* - **13,205** (13,205 IF + 1,489 IF = 14,694 IF)

F. ŁĄCZNA LICZBA PUNKTÓW MNiSW - 451

G. ŁĄCZNA LICZBA PUNKTÓW *Index Copernicus (IC)* - 1471,77

H. *Indeks Hirscha wg ISI Web of Science* (dn. 19.10.2016) - 4

I. Całkowita liczba cytowań wg (*ISI Web of Science*) (bez autocytowań) (19.10.2016) - 32

2. Autor rozdziałów w monografiach krajowych - 7 (z czego 1 wchodzi w skład osiągnięcia naukowego)

3. Autor rozdziałów w monografiach międzynarodowych - 2

4. Redaktor naukowy - 1 monografii krajowej

5. Autor lub współautor 9 doniesień na konferencjach międzynarodowych / krajowych

6. Kierowanie i udział w projektach badawczych - kierowanie 4 projektami badawczymi i udział (wykonawca) w 5 projektach badawczych

7. Recenzowanie publikacji w czasopiśmie międzynarodowych / krajowych - wykonano recenzje 34 publikacji naukowych

8. Promotor prac magisterskich/licencjackich – promotor 4 prac licencjackich (zrealizowane), promotor 9 prac magisterskich (2 zrealizowane, 7 w trakcie realizacji), „udział w opiece nad doktorantem” 1 - ego doktoratu w trakcie realizacji

9. Opiekun naukowy projektów badawczych - opiekun naukowy 13 projektów badawczych (10 – zrealizowane, 3 – w trakcie realizacji)

Anna Badowska-Kozakiewicz

dr n. wet. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
adiunkt w Zakładzie Biofizyki i Fizjologii Człowieka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego