

Autoreferat

SPIS TREŚCI:

- 1. Imię i nazwisko**
- 2. Wykaz posiadanych dyplomów i stopni naukowych**
- 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**
- 4. Osiągnięcie naukowe i jego omówienie**
- 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**
- 6. Działalność dydaktyczna**
- 7. Współpraca z organizacjami i towarzystwami naukowymi, działalność popularyzująca naukę i inne osiągnięcia**

1. Imię i nazwisko: Barbara Nasiłowska-Adamska

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

2.1 Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Białymstoku na wydziale Lekarskim, tytuł lekarza medycyny, 1995r.

2.2 Dyplom specjalizacji pierwszego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, tytuł lekarza chorób wewnętrznych, Mazowiecki Urząd Wojewódzki w Warszawie, 1999r.

2.3 Dyplom specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, tytuł specjalisty chorób wewnętrznych, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 2005r.

2.4 Dyplom specjalizacji w zakresie transplantologii klinicznej, tytuł specjalisty w dziedzinie transplantologia kliniczna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 2008r.

2.5 Dyplom specjalizacji w zakresie hematologii, tytuł specjalisty w dziedzinie hematologia, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, 2013r.

Rozprawa doktorska:

2.6 Dyplom doktora nauk medycznych nadany przez Radę Naukową Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie dn. 3 czerwca 2003r. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ekspresja genów oporności lekowej *mdr1* i *mrp1* u chorych na ostre białaczki nieлимfoblastyczne”, promotor: Prof. dr hab. med. Bożena Mariańska.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

3.1 Zatrudnienie na stanowisku asystenta Kliniki Hematologii (Kierownik: Prof. dr hab. med. Stanisław Maj) oraz Oddziału Przeszczepiania Szpiku (Kierownik: Prof. dr hab. med. Bożena Mariańska) Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w latach 1997-2002.

3.2 Zatrudnienie na stanowisku adiunkta Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych (Kierownik: Prof. dr hab. med. Bożena Mariańska do 2013r., a od 2013r. dr med. Kazimierz Hałaburda) Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 2003r. i nadal.

3.3 Zatrudnienie na stanowisku Kierownika Poradni Potransplantacyjnej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 2006r. i nadal.

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

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego: „Znaczenie mutacji *FLT3*-ITD oraz genów oporności lekowej u chorych na ostre białaczki szpikowe z uwzględnieniem wpływu mutacji *FLT3*-ITD na wyniki transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych” na podstawie 4 publikacji o sumarycznym Impact Factor wg Journal Citation Reports: 7,94 (KBN 86).

1. Barbara Nasiłowska-Adamska, Iwona Solarska, Monika Paluszewska, Iwona Malinowska , Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Krzysztof Warzocha. *FLT3*-ITD and *MLL*-PTD influence the expression of *MDR1*, *MRP1* and *BCRP* mRNA assessed with RQ-PCR method in adult acute myeloid leukemia.

Ann Hematol 2014;93(4):577-593.

Impact Factor - 2,634

KBN-30

2. Barbara Nasiłowska-Adamska, Anna Czyż, Mirosław Markiewicz, Piotr Rzepecki, Beata Piątkowska-Jakubas, Monika Paluszewska, Monika Dzierżak-Mietła, Iwona Solarska, Katarzyna Borg, Monika Prochorec-Sobieszek, Richard Szydło, Krzysztof Lewandowski, Aleksander Skotnicki, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Sławomira Kyrzcz-Krzemień, Mieczysław Komarnicki, Krzysztof Warzocha. Mild chronic graft versus host disease may alleviate poor prognosis associated with *FLT3*-internal tandem duplication for adult acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation with myeloablative conditioning in first complete remission; a retrospective study.

Eur J Hematol 2016;96(3): 236-244.

Impact Factor - 2,653

KBN -25

3. Barbara Nasiłowska-Adamska, Krzysztof Warzocha, Iwona Solarska, Katarzyna Borg, Barbara Pieńkowska-Grela, Anna Czyż. *BCRP* mRNA and *FLT3*-ITD are independent poor risk factors in adult patients with acute myeloid leukemia and intermediate or normal karyotype.

Eur J Hematol 2017;99(3):255-261.

Impact Factor - 2,653

KBN-25

4. Barbara Nasiłowska-Adamska, Iwona Malinowska.

Znaczenie mutacji genu *FLT3* u chorych na ostre białaczki.

Postępy Nauk Medycznych 2007;7-8:333-337.

KBN- 6

4.2 Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

W cyklu 4 monotematycznych prac poruszono jeden z najważniejszych problemów współczesnej hematologii, a mianowicie problematykę oporności lekowej u chorych na ostre białaczki szpikowe (OBSz). Jakkolwiek na przestrzeni lat obserwowany jest stały postęp w leczeniu chorych na OBSz, to w dalszym ciągu wyniki leczenia nie są satysfakcjonujące. Wydaje się, że rzeczywista i istotna poprawa wyników leczenia OBSz będzie możliwa dzięki coraz lepszemu poznawaniu mechanizmów leukemogenezy, odkrywaniu nowych punktów uchwytu działania leków stosowanych w terapii oraz przełamywaniu oporności na leki.

Aktualny stan wiedzy wskazuje, że najważniejszymi czynnikami prognostycznymi w OBSz są: wiek chorego oraz aberracje cytogenetyczne i molekularne w komórkach białaczkowych. OBSz są genetycznie heterogenną grupą chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. W przebiegu tej choroby obserwuje się wiele zaburzeń genetycznych odpowiadających za nieprawidłowy przebieg proliferacji i różnicowania hematopoetycznych komórek macierzystych. Badania wykazały, że te same drogi sygnalizacyjne w komórkach, które odpowiadają za nabycie fenotypu nowotworowego mogą odgrywać kluczową rolę w procesie nabywania oporności na leczenie chemioterapią i/lub radioterapią. Klonalne aberracje cytogenetyczne są stwierdzane u ok. 55-60% dorosłych chorych na OBSz w momencie rozpoznania choroby (przed rozpoczęciem terapii), bardziej precyzyjnie określają biologię białaczek i kwalifikują chorych do jednej z trzech grup ryzyka genetycznego (korzystne, pośrednie, niekorzystne) różniących się czasem przeżycia i rokowaniem. Największą grupę chorych na OBSz stanowią jednak chorzy o pośrednim ryzyku cytogenetycznym (ok. 60-70%), a w tej grupie chorzy z prawidłowym kariotypem (ok. 40-45%). Jak się okazało, badania mutacji genów Fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*), Nucleophosmin 1 (*NPM1*) i CCAAT/enhancer binding protein alpha (*CEBPA*) oraz myeloid leukemia lineage (*MLL*) są bardzo pomocne w określeniu ryzyka w tej najliczniejszej grupie chorych na OBSz. Wykrywanie mutacji czy nadekspresji szeregu innych genów jest przedmiotem intensywnie prowadzonych badań.

Stratyfikacja cytogenetyczna/molekularna OBSz (Dohner H. i wsp. Blood 2010)

Ryzyko cytogenetyczne/molekularne w OBSz	Aberracje cytogenetyczne i molekularne
Korzystne (niskiego ryzyka)	(15;17)(q22;q12~21)/ <i>PML-RARA</i> t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i> Zmutowany <i>NPM1</i> * bez <i>FLT3-ITD</i> * (kariotyp prawidłowy) Zmutowany <i>CEBPA</i> * (kariotyp prawidłowy)
Pośrednie -1	Zmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp prawidłowy) Niezmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp prawidłowy) Niezmutowany <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp prawidłowy)
Pośrednie – 2	prawidłowy kariotyp (45%) t(9;11)(p22;q23)/ <i>MLL3-MLL</i> aberracje inne niż korzystne lub niekorzystne
Niekorzystne (wysokiego ryzyka)	inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)/ <i>RPNI-EVII</i> t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i> t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> del(5q), -5, -7 abn(17p) złożony kariotyp (15% chorych) to >3 aberracje t(v;11)(v;q23)/rearanżacje <i>MLL</i> *

**NPM1*- Nucleophosmin, **CEBPA*- CCAAT/enhancer binding protein alpha, **FLT3-ITD*- *Fms*-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication, **MLL*- myeloid leukemia lineage

Z praktycznego punktu widzenia, aberracje cytogenetyczne i molekularne w OBSz są najistotniejszymi i niezależnymi czynnikami rokowniczymi i w zależności od kwalifikacji do określonej grupy ryzyka pozwalają na wybór optymalnego dla danego chorego sposobu leczenia, w tym transplantacji alogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, alloHSCT) i zastosowania odpowiednich

środków przełamujących oporność. Poza tym umożliwiają monitorowanie choroby resztkowej metodami jakościowymi i ilościowymi łańcuchowej reakcji polimerazy (polmerase chain reaction, PCR), co ma również duże znaczenie w postępowaniu terapeutycznym.

W pracy naukowej najwięcej uwagi poświęciłam wewnętrznej tandemowej duplikacji (internal tandem duplication, ITD) genu *FLT3* u chorych na OBSz oraz genom oporności lekowej.

W pracy własnej (**Postępy Nauk Medycznych 2007**) zawarto informacje o znaczeniu mutacji *FLT3*-ITD u chorych na OBSz. *FLT3* należy do III klasy receptorowych kinaz tyrozynowych. Gen kodujący receptor *FLT3* jest zlokalizowany na chromosomie 13, a jego ekspresję stwierdza się w prawidłowych, progenitorowych komórkach hematopoetycznych szpiku. W warunkach prawidłowych interakcja receptora *FLT3* z ligandem *FLT3* indukuje aktywność kinazy tyrozynowej i w ten sposób inicjuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych regulujących proliferację i różnicowanie komórek. Defekt receptora jest przyczyną stałego przekazywania sygnału z receptora do białek efektorowych i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych. Mutacje genu kodującego receptor *FLT3*, powodujące jego aktywację, odgrywają istotną rolę w procesie leukemogenezy.

Mutacja *FLT3*-ITD jest jedną z najczęściej występujących mutacji somatycznych w OBSz i jest wykrywana u około 15-30% chorych. Występowanie *FLT3*-ITD w OBSz jest skorelowane z prawidłowym kariotypem i niekorzystnie wpływa na czas wolny od choroby (disease free survival, DFS) z powodu dużego odsetka nawrotów w tej grupie chorych oraz na całkowite przeżycie (overall survival, OS).

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że powstawanie lekooporności jest procesem złożonym i wymaga uwzględnienia całego szeregu mechanizmów ją wywołujących. Śledząc drogę leku cytostatycznego, którego celem jest zniszczenie komórki nowotworowej, wyodrębniono co najmniej kilkanaście mechanizmów biorących udział w omawianym zjawisku i dokonano podziału oporności lekowej na dwie grupy.

Poniżej przedstawione są tylko wybrane mechanizmy oporności lekowej:

I. **oporność proksymalna**- będąca konsekwencją procesów zachodzących w komórkach nowotworowych, uniemożliwiających dotarcie leku do DNA; spowodowana m.in.: usuwaniem leku do przestrzeni pozakomórkowej oraz jego wewnątrzkomórkową redystrybucją przez:

1. błonowe białka transportowe zależne od ATP (transportery ABC), których substratami są określone leki przeciwnowotworowe:

- glikoproteina P (P-gp, P170)- białko kodowane przez gen oporności wielolekowej (multidrug resistance gene, *MDR1*),
- białko związane z opornością wielolekową (multidrug resistance protein, MRP1, P190)- kodowane przez gen *MRP1*,
- białko oporności raka sutka (breast cancer resistance protein, BCRP)- kodowane przez gen *BCRP*,

2. kompleksy rybonukleoproteinowe w cytoplazmie (krypty)- białko związane z opornością w płucach (lung resistance protein, LRP)- kodowane przez gen *LRP*.

II. **oporność dystalna** - zależna od samego DNA; zaburzenia w szlakach sygnałowych komórki, zaburzenia apoptozy i niekontrolowana proliferacja komórek nowotworowych w wyniku:

- nadekspresji onkogenów antyapoptotycznych: B-cell lymphoma 2, x_L (*BCL-2*, x_L),
- zaburzeń przekazywania sygnałów przez receptory o aktywności kinazy tyrozynowej: m.in. zmutowany gen receptora *FLT3*, w tym *FLT3-ITD* oraz onkogen *BCR/ABL*,
- onkogenów powstałych na skutek mutacji określonych genów: m.in. *MLL*, w tym częściowa mutacja tandemowa (partial tandem duplication, *PTD*) genu *MLL*.

W pracy własnej (**Annals of Hematology 2014**), wykonanej w ramach projektu badawczego pod moim kierownictwem, oceniono zarówno najistotniejsze mechanizmy proksymalne, tzn. nadekspresję genów oporności lekowej - *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* mRNA, jak i dystalne-mutacje *FLT3-ITD* oraz *MLL-PTD*. W związku z tym badania oporności lekowej u chorych na

OBSz zostały przeprowadzone szczegółowo i wielokierunkowo. Jest to niezwykle istotne ponieważ mimo, iż badania oporności lekowej są intensywnie prowadzone od wielu lat i wciąż są odkrywane i opisywane nowe mechanizmy, to brakuje kompleksowego ujęcia problemu i oceny współwystępowania kilku mechanizmów w jednym badaniu.

Z mojej wiedzy wynika, że po raz pierwszy w Polsce oraz w nielicznych badaniach zagranicznych została oceniona częstość współwystępowania mutacji *FLT3*-ITD, *MLL*-PTD z genami lekooporności: *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* mRNA o zdefiniowanej w badaniu sile ekspresji odpowiedzialnej za oporność na leczenie.

W badaniu określono częstość występowania mutacji ITD genu *FLT3* oraz PTD genu *MLL* metodą PCR z odwrotną transkryptazą (reverse transcriptase PCR, RT-PCR) oraz ekspresję genów oporności lekowej: *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* mRNA ilościową metodą PCR w czasie rzeczywistym (real-time quantitative PCR, RQ-PCR) u chorych na OBSz w momencie rozpoznania. Wyniki ekspresji genów oporności lekowej wyrażono w postaci współczynników obliczonych metodą pośrednią wg Pfaffl'a - jako stosunek ilości genu badanego do kontrolnego *ABL* w każdej próbce i odniesione do kalibratora – zdrowych dawców.

Oceniono korelację współwystępowania mutacji ITD genu *FLT3* i PTD genu *MLL* oraz ekspresji genów oporności lekowej: *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* mRNA z innymi znanymi czynnikami rokowniczymi predykcyjnymi i prognostycznymi w OBSz: m.in. aberracje cytogenetyczne wg klasyfikacji Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group (SWOG/ECOG), wiek, immunofenotyp komórek białaczkowych, dane cytomorfologiczne wg klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (French-American-British, FAB), postać choroby- *de novo*/wtórna, liczba krwinek białych we krwi obwodowej (white blood cells, WBC) oraz parametrami kliniczno-laboratoryjnymi, m.in. odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej i szpiku, liczba płytek krwi, stężenie hemoglobiny, nacieki pozaszpikowe. Ponadto, oceniono podstawowe kryteria skuteczności leczenia, czyli odsetek całkowitych remisji (CR), nawrotów choroby (relapse rate, RR), a także DFS i OS w zależności od współwystępowania ww. mutacji i nadekspresji genów.

Badania przeprowadzono u 185 chorych na OBSz *de novo*, w wieku 18,5-86,6 lat (mediana 53,1), leczonych intensywnie zgodnie z randomizowanymi badaniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (Polish Adult Leukemia Group, PALG). Mutację *FLT3*-ITD stwierdzono u 53/185 chorych (29%), a *MLL*-PTD u 44/171 chorych (26%). U chorych z prawidłowym kariotypem mutację *FLT3*-ITD stwierdzono u 25/71 (35,2%), a mutację *MLL*-PTD u 18/68 (26,5%). Współwystępowanie obu mutacji stwierdzono u 13/171 chorych (7,6%).

Prawdopodobieństwo CR (6 m-cy) wynosiło 75,2%, a RR (3 lata) 41,2%. W analizie statystycznej, jednoczynnikowej wykazano, że m.in. wysoka ekspresja *MDR-1* mRNA istotnie negatywnie wpływała na CR ($\geq 0,1317$ vs. $< 0,1317$, $p=0,05$), zaś wysoka ekspresja *BCRP* mRNA zwiększała ryzyko nawrotów białaczki w ciągu 3 lat od rozpoznania ($\geq 1,1487$ vs. $< 1,1487$, $p=0,013$), jeżeli chodzi o badane mutacje i geny oporności lekowej.

Prawdopodobieństwo DFS przez 2 lata wynosiło 36%, a OS 42,6%. Istotnie negatywnie na DFS wpływały: wysoka ekspresja *MDR-1* ($\geq 0,1317$ vs. $< 0,1317$, $p=0,05$), *MRP-1* ($\geq 0,8409$ vs. $< 0,8409$, $p=0,003$) oraz *BCRP* ($\geq 1,1487$ vs. $< 1,1487$, $p=0,009$) mRNA, natomiast na OS: *MDR-1* ($\geq 0,1317$ vs. $< 0,1317$, $p=0,04$), *MRP-1* ($\geq 0,8409$ vs. $< 0,8409$, $p=0,002$), *LRP* ($\geq 0,0915$ vs. $< 0,0915$, $p=0,05$) oraz z tendencją *BCRP* ($\geq 1,1487$ vs. $< 1,1487$, $p=0,059$) mRNA, jeżeli chodzi o badane mutacje i geny oporności lekowej.

Obecność mutacji *FLT3-ITD* w analizie jednoczynnikowej istotnie negatywnie wpływała na DFS ($p=0,014$) i OS ($p=0,004$) u chorych na OBSz wyłącznie z prawidłowym kariotypem, zaś mutacja *MLL-PTD* istotnie negatywnie wpływała na OS ($p=0,046$) wyłącznie u chorych z prawidłowym kariotypem, obciążonych również mutacją *FLT3-ITD*.

W analizie statystycznej, wieloczynnikowej szczególnie zwraca uwagę fakt, że wysoka ekspresja *BCRP* mRNA ($\geq 1,1487$ vs. $< 1,1487$), okazała się niezależnym czynnikiem, wpływającym negatywnie na ryzyko nawrotów ($p=0,011$) i na DFS ($p=0,002$). Ponadto stwierdzono, że istotnie negatywnie na uzyskanie CR w tej analizie wpływały: wiek ≥ 60 lat ($p=0,006$), ekspresja CD34 na $\geq 3.1\%$ komórkach białaczkowych ($p<0,0001$) i stan chorego określony w skali Karnofsky'ego $< 100\%$ ($p<0,0001$). Na RR, poza wysoką ekspresją *BCRP* mRNA wpływały: wiek ≥ 60 lat ($p=0,03$) oraz podtyp białaczki określony wg klasyfikacji FAB M4,5,6 ($p=0,035$). Na DFS istotnie negatywnie wpływały: wiek ≥ 60 lat ($p<0,0001$), ekspresja CD34 na $\geq 3.1\%$ komórkach białaczkowych ($p=0,001$), obecność ognisk pozaszpikowych białaczki ($p=0,009$), stan chorego określony w skali Karnofsky'ego $< 100\%$ ($p=0,03$) oraz liczba WBC w zakresie $20-100 \times 10^9/L$ ($p=0,003$) i $> 100 \times 10^9/L$ ($p=0,042$). Natomiast na OS istotnie negatywnie wpływały: wiek ≥ 60 lat ($p=0,012$), ekspresja CD34 na $\geq 3.1\%$ komórkach białaczkowych ($p=0,004$), stan chorego określony w skali Karnofsky'ego $< 100\%$ ($p=0,008$) oraz podtyp białaczki określony wg klasyfikacji FAB M0,1,2 ($p=0,011$) lub M4,5,6 ($p=0,007$).

W ocenie porównującej grupy chorych *FLT3-ITD* dodatnich i *FLT3-ITD* ujemnych zaobserwowano niezwykle interesujące zjawisko, a mianowicie istotnie silniejszą ekspresję *MDR1* mRNA u chorych na ostre białaczki bez mutacji *FLT3-ITD* w porównaniu do chorych, u których stwierdzono mutację *FLT3-ITD* (mediana 0,20 vs. 0,05; $p=0,0001$), natomiast w

przypadku genu *MRP1*, istotnie silniejszą ekspresję mRNA u chorych obciążonych mutacją *FLT3-ITD* (mediana 0,96 vs. 0,70; $p=0,002$). Dla genów *LRP* oraz *BCRP* mRNA nie wykazano istotnych różnic ekspresji w obu grupach. Poza tym stwierdzono, że w grupie chorych z mutacją *FLT3-ITD* istotnie wyższa była liczba WBC ($p=0,0001$) oraz odsetek blastów we krwi obwodowej ($p=0,003$) i w szpiku ($p=0,005$) oraz istotnie częściej białaczka przebiegała z zajęciem pozaszpikowym ($p=0,0001$).

Na podstawie ciekawej obserwacji istotnie silniejszej ekspresji *MDR1* mRNA u chorych na ostre białaczki, nie obciążonych mutacją *FLT3-ITD* można wnioskować, że istotnie pobudzona proliferacja komórek białaczkowych w obecności tej mutacji może powodować "utrata" genotypu/fenotypu *MDR1*/Pg-p i potencjalnie poprawić odpowiedź na leczenie lekami cytostatycznymi m.in. z grupy antracyklin, które są usuwane z komórki przez pompę błonową Pg-p. Za oporność na leczenie w tej grupie chorych może natomiast odpowiadać m.in. wysoka ekspresja genu *MRP1*.

Porównując grupy chorych *MLL-PTD* dodatnią i ujemną, stwierdzono, że ekspresja *BCRP* mRNA była istotnie wyższa u chorych obciążonych tą mutacją (0,61 vs. 0,38; $p=0,03$), co jest dotychczas po raz pierwszy opisanym w literaturze zjawiskiem wg mojej wiedzy. Poza tym w grupie chorych z mutacją *MLL-PTD* istotnie wyższa była liczba płytek krwi (12-347 vs. $3-485 \times 10^9/l$, $p=0,008$).

Wydaje się, że u chorych na AML obciążonych mutacją *MLL-PTD* istotnie wyższa ekspresja genu *BCRP* może przyczyniać się, m.in. do oporności na leczenie.

Kolejnym etapem badań była ocena znaczenia mutacji *FLT3-ITD* i genów oporności lekowej u chorych na OBSz z prawidłowym kariotypem, czyli w grupie chorych, u których poszukiwanie kolejnych markerów jest niezwykle istotne w ustaleniu rokowania i sposobu postępowania w procesie leczenia.

W pracy własnej (**European Journal of Hematology 2017**) przeprowadzono analizę znaczenia mutacji *FLT3-ITD* oraz genów oporności lekowej *MDR1*, *MRP1*, *BCRP* mRNA u 100 chorych na OBSz z kariotypem zaliczanym do grupy pośredniego ryzyka wg klasyfikacji SWOG/ECOG, w tym z prawidłowym kariotypem, w wieku 18,5-76 (mediana 48,8). Jak już wspomniano, to właśnie w tej grupie chorych szczególnie istotne jest określenie możliwie największej liczby czynników ryzyka w celu odpowiedniego doboru terapii przeciwbiałaczkowej.

Mutację *FLT3-ITD* stwierdzono u 36/100 chorych (36%). W przeprowadzonej analizie statystycznej, jednoczynnikowej stwierdzono, że istotnie negatywnie na odsetek uzyskiwanych CR wpływała, spośród badanych genów oporności lekowej, ekspresja *BCRP* mRNA $\geq 1,1892$

vs. <1,1892 (30,4% vs. 58,4%; p= 0,018). Prawdopodobieństwo DFS przez 2 lata wynosiło 36% dla całej badanej grupy. W analizie statystycznej, jednoczynnikowej na DFS negatywnie wpływały: liczba WBC ≥ 25 vs. $< 25 \times 10^9/L$ (8,2 vs. 25 m-cy; p=0,037), ekspresja *MRP-1* mRNA $\geq 1,6818$ vs. $<1,6818$ (7,6 vs. 20,5 m-cy; p=0,028) oraz *BCRP* mRNA $\geq 1,1892$ vs. $<1,1892$ (7,6 vs. 22,6 m-cy; p=0,004), a także obecność mutacji *FLT3-ITD* (7,6 vs. 22,2 m-cy; p=0,005). Prawdopodobieństwo OS przez 2 lata wynosiło 42,6%, a w analizie statystycznej, jednoczynnikowej negatywnie na OS wpływały: liczba WBC ≥ 25 vs. $< 25 \times 10^9/L$ (15,3 vs. 35,5 m-cy; p=0,031), ekspresja *MRP-1* mRNA $\geq 1,6818$ vs. $<1,6818$ (12 vs. 27,3 m-cy; p=0,01) oraz *BCRP* mRNA $\geq 1,1892$ vs. $<1,1892$ (10,3 vs. 13,7 m-cy; p=0,01), a także obecność mutacji *FLT3-ITD* (11,2 vs. 35,5 m-cy; p=0,001). W analizie statystycznej, wieloczynnikowej na DFS negatywnie wpływały: liczba WBC $\geq 25 \times 10^9/L$ (p=0,026), ekspresja *BCRP* mRNA $\geq 1,1892$ (p=0,011) oraz *FLT3-ITD* (p=0,057), a na OS: *BCRP* mRNA $\geq 1,1892$ (p=0,035) oraz *FLT3-ITD* (p=0,006).

Wyniki powyższych badań potwierdzają istotny negatywny wpływ mutacji *FLT3-ITD* na wyniki leczenia chorych na OBSz z prawidłowym kariotypem oraz pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg klasyfikacji SWOG/ECOG. Ponadto, również wysoka ekspresja *BCRP* mRNA, z uwagi na negatywny wpływ na wyniki leczenia, zarówno w całej grupie chorych na OBSz jak i u chorych z prawidłowym kariotypem i aberracjami cytogenetycznymi pośredniego ryzyka wg klasyfikacji SWOG/ECOG, może okazać się niezwykle istotnym i cennym czynnikiem rokowniczym. Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że badanie ekspresji *BCRP* mRNA powinno być uwzględniane przy wyborze właściwej terapii, w tym nawet kwalifikacji chorego do alloHSCT.

Znane są standardowe wskazania do transplantacji u chorych na OBSz ustalone wg European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT) oraz amerykańskiej grupy National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Poszukiwanie nowych czynników określających ryzyko tzw. molekularne jest niezbędne do prawidłowej kwalifikacji do transplantacji,

Jak wiadomo obecność mutacji *FLT3-ITD* u chorych na OBSz jest wskazaniem do alloHSCT. Jednak wyniki transplantacji u takich chorych też nie są satysfakcjonujące, z powodu zwiększonego odsetka nawrotów choroby.

W pracy własnej (**European Journal of Hematology 2016**) przeprowadzono badania wpływu mutacji *FLT3-ITD* na wyniki alloHSCT u 140 chorych na OBSz w CR1, u których zastosowano różne schematy kondycjonowania mieloablacyjnego. Źródłem krwiotwórczych

komórek macierzystych do przeszczepienia była krew obwodowa lub szpik, pobrane od dawców rodzinnych w pełni zgodnych w antygenach zgodności tkankowej (human leucocyte antigen, HLA) lub niespokrewnionych, w pełni zgodnych w antygenach HLA lub z 1 czy 2 niezgodnościami. Mutację *FLT3*-ITD stwierdzono u 42/140 chorych (30%), w tym u 29/95 (30%) z prawidłowym kariotypem lub kariotypem pośredniego ryzyka wg klasyfikacji SWOG/ECOG. Przeprowadzono analizę wpływu szeregu czynników na wyniki transplantacji, m.in. mutacji *FLT3*-ITD u wszystkich chorych bez względu na ryzyko cytogenetyczne oraz u chorych z prawidłowym kariotypem i kariotypem pośredniego ryzyka wg klasyfikacji SWOG/ECOG oraz u chorych wyłącznie z prawidłowym kariotypem. Mutacja *FLT3*-ITD nie zaburzała procesu wszczepiania. Zaobserwowano natomiast, że istotnie częściej występowały nawroty OBSz po alloHSCT w analizie statystycznej, jednoczynnikowej u chorych obciążonych mutacją *FLT3*-ITD z prawidłowym kariotypem i kariotypem pośredniego ryzyka (52,9 vs. 20,4%, $p=0,002$) lub wyłącznie z prawidłowym kariotypem (24,6 vs. 50,3%, $p=0,015$). W analizie statystycznej, wieloczynnikowej na 3-letni DFS i 3-letni OS oraz na RR istotnie wpływała liczba WBC spośród analizowanych czynników. Jeżeli chodzi o *FLT3*-ITD, to zaobserwowano negatywną tendencję wpływu tej mutacji na RR ($p=0,053$). Częstość występowania ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD) nie różniła się istotnie statystycznie w grupach chorych *FLT3*-ITD dodatniej i ujemnej. W analizie statystycznej, jednoczynnikowej ostra GvHD w stopniu 2-4, wg przyjętych kryteriów EBMT istotnie negatywnie wpływała na 3-letni DFS (52,2% vs. 64%, $p=0,05$) oraz 3-letni OS (51,7 vs. 71,6%, $p=0,009$) w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzano objawów ostrej GvHD. U chorych z przewlekłą GvHD stwierdzano istotnie mniejszą liczbę RR w porównaniu do chorych bez objawów GvHD (14,2 vs. 37,8%, $p=0,041$). Postać łagodna, przewlekłej GvHD szczególnie istotnie wpływała na zmniejszenie RR w porównaniu do chorych bez objawów GvHD czy z postacią umiarkowaną i ciężką tego powikłania potransplantacyjnego (odpowiednio 4,8 vs. 36 vs. 27,8%, $p=0,032$).

Wydaje się, że w związku z powyższym reakcja przeszczep przeciw białaczce (graft vs. leukemia, GvL) towarzysząca GvHD może poprawić wyniki przeszczepiania u chorych obciążonych mutacją *FLT3*-ITD. Znajomość tej zależności może być przydatna w praktyce klinicznej, bowiem umiejętne prowadzenie leczenia immunosupresyjnego po alloHSCT ukierunkowane na GvL może przyczynić się do poprawy wyników leczenia i alloHSCT u chorych na OBSz obciążonych niekorzystną mutacją *FLT3*-ITD.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

5.1 Analiza bibliometryczna

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego wraz z pracami wyszczególnionymi w cyklu publikacji stanowiącym "osiągnięcie naukowe" sporządzona w dn. 31.01.2018r. przez Kierownika Biblioteki Naukowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Jestem pierwszym autorem lub współautorem 46 publikacji (22 publikacje to prace oryginalne, 16 to opisy przypadków, 6 to prace poglądowe i 1 list do redakcji) opublikowanych w recenzowanych czasopismach polskich lub zagranicznych oraz 1 rozdziału do podręcznika.

Jestem pierwszym autorem w 15 publikacjach (w tym 6 oryginalnych).

Całkowity Impact Factor: 48,298

Całkowita wartość punktacji wg KBN: 582,5

Całkowita wartość punktacji wg Index Copernicus: 403,19

Całkowita liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań): 149 wg WoS Thomson Reuters.

Index Hirsha: 8 (wg WoS Thomson Reuters).

Jestem pierwszym autorem 22 oraz współautorem 100 doniesień na konferencjach krajowych i zagranicznych w latach 1998- 2017 (publikacje m.in. w Blood, British Journal of Hematology, Bone Marrow Transplantation, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Haematologica, Tissue Antigens, Acta Haematologica Polonica).

5.2 Tematyka pozostałych prac badawczych

W pozostałych pracach naukowych również szczegółowo analizuję znaczenie wpływu innych, niż wyżej opisane aberracji cytogenetycznych i molekularnych na wyniki leczenia i alloHSCT u chorych na choroby rozrostowe układu krwiotwórczego ("Niepowodzenie dwukrotnej transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych u chorej na ostrą białaczkę szpikową z t(3;3)" w Postępy Nauk Medycznych 2007; "Chronic eosinophilic leukemia with erythroblastic proliferation and the rare translocation t(8;9)(p22;p24) with PCM1-JAK2 fusion gene: a distinct clinical, pathological and genetic entity with potential treatment target?" w Leukemia Lymphoma 2012; "Aberracje cytogenetyczne długiego ramienia chromosomu 3 w nowotworach układu krwiotwórczego — opis trzech chorych" w Hematologia 2013).

We współpracy z Pracownią Biologii Molekularnej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii rozszerzyłam zakres wykonywanych badań molekularnych o oznaczanie mutacji *FLT3-ITD* oraz *MLL-PTD* u chorych na OBSz.

Moja działalność naukowa poza badaniami mechanizmów oporności lekowej oraz aberracji molekularnych w OBSz, dotyczy głównie zagadnień związanych z przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotwórczych, jako, że zajmuję się w praktyce klinicznej przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotwórczych u chorych z nowotworowymi i nienowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego oraz leczeniem powikłań potransplantacyjnych.

Analizie poddaję możliwości monitorowania białaczek po alloHSCT w celu jak najwcześniejszego wykrywania nawrotów choroby oraz szczegółowo analizuję przypadki nawrotów pozaszpikowych po alloHSCT ("Monitorowanie ilości mRNA *BCR-ABL* metodą real-time PCR u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych transplantacją allogeniczną komórek krwiotwórczych" w Postępy Nauk Medycznych 2007; "Predictive value of RT-PCR *PML-RARA* transcript monitoring for extramedullary relapse of acute promyelocytic leukemia in the pleura, heart and pericardium after allogeneic SCT" w Annals of Transplantation 2007; "Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia due to chronic GVHD as a complication of allogeneic HSCT" w Archives of Medical Science 2009; "Isolated extramedullary breast relapses in the *inv(16)* positive and *cKIT* negative acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - two different follow-ups?" w Archives of Medical Science 2014).

Zajmuję się również problematyką powikłań infekcyjnych, w największym zakresie wirusowych oraz nieinfekcyjnych po transplantacjach macierzystych komórek krwiotwórczych. Byłam współwykonawcą projektu badawczego, w ramach którego badano możliwości przewidywania wystąpienia GvHD na podstawie analizy chimeryzmu wczesnego w subpopulacjach limfocytów T metodą RQ PCR. Wyniki prowadzonych prac były prezentowane na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych oraz zostały opublikowane w Annals of Transplantation 2015 ("Real-time PCR analysis of chimerism in T cell subsets as an early predictor of graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation") oraz w Postępkach Nauk Medycznych 2012 ("Analiza wczesnego chimeryzmu przy użyciu PCR w czasie rzeczywistym jako czynnik rokowniczy choroby przeszczep

przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek krwiotwórczych").

Uczestniczyłam również w wieloośrodkowym projekcie badawczym, którego celem była ocena wpływu niezgodności szerokich haplotypów HLA pomiędzy biorcą i niespokrewnionym dawcą komórek krwiotwórczych na występowanie i stopień nasilenia GvHD. Wyniki zostały opublikowane w *American Journal of Hematology* 2014 ("Donor NK cell licensing in control of malignancy in hematopoietic stem cell transplant recipients") i *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015 ("NK cell education status in control of malignancy in hematopoietic cell transplant recipients") oraz były prezentowane na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych.

Ze szczególnym zainteresowaniem zajęłam się ponadto problematyką zapaleń błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego u chorych poddawanych wysokodawkowanej chemio-radioterapii i alloHSCT, analizą czynników ryzyka zapaleń, patogenezą, przebiegiem klinicznym, możliwościami profilaktyki i leczenia tych częstych powikłań potransplantacyjnych.

Zapalenia błony śluzowej w obrębie całego przewodu pokarmowego, o złożonym patomechanizmie i obrazie klinicznym (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, żołądka, jelit), występują w okresie neutropenii u niemal 90% chorych poddawanych wyskodawkowanej chemio-radioterapii. Wystąpienie zapalenia jest uzależnione od sposobu zastosowanego kondycjonowania oraz od czynników osobniczych. Prowadzone są intensywne badania nad skutecznymi metodami profilaktyki i leczenia tego częstego powikłania ("Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii" w *Hematologia* 2011).

Byłam koordynatorem wieloośrodkowego, polskiego badania klinicznego oceniającego skuteczność czynnika wzrostu keratynocytów (paliferminy) w zapobieganiu wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz GvHD u chorych po alloHSCT. Wyniki tych badań były przedstawiane w postaci doniesień na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych, gdzie cieszyły się dużym zainteresowaniem oraz zostały opublikowane w dwóch pracach oryginalnych o łącznym IF-5,02, wielokrotnie cytowanych:

a) B. Nasilowska-Adamska et al. "The significance of palifermin (Kepivance) in reduction of oral mucositis incidence and acute graft versus host disease in patients with hematological

diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant" Bone Marrow Transplantation 2007; 40: 983-988.

b) B. Nasilowska-Adamska et al. "Palifermin does not influence the incidence and severity of GvHD nor long-term survival of patients with hematological diseases undergoing HSCT". Annals of Transplantation 2011; 16: 47-54.

Moje zainteresowania dotyczą również limfohistiocytozy hemofagocytarnej, zwanej także zespołem hemofagocytarnym (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Jest to heterogenny zespół chorobowy, w przebiegu którego dochodzi do ciężkiego, zagrażającego życiu zapalenia. Zespół hemofagocytarny występuje zarówno u dzieci jak i u dorosłych. W zależności od etiologii, HLH dzieli się na postaci pierwotne (genetyczne) oraz wtórne (nabyte). Wtórne HLH może wystąpić w przebiegu ciężkich infekcji, chorób autoimmunologicznych, nowotworów, niektórych chorób metabolicznych, w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz po transplantacjach macierzystych komórek krwiotwórczych czy narządów. Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest bardzo poważne. Niezwykle istotne jest w związku z tym jak najszybsze ustalenie rozpoznania i włączenie właściwego leczenia, w przeciwnym wypadku wrodzony HLH i większość zespołów nabytych prowadzi nieuchronnie do śmierci ("Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adults" w *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis* 2014). Jak się okazuje alloHSCT może być skuteczną metodą terapii HLH ("Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w nawrotowej, wtórnej limfohistiocytozie hemofagocytarnej" w *Hematologia* 2016).

5.3 Udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

5.3.1 Kierownik projektu badawczego realizowanego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii: „Znaczenie mutacji *FLT3*-ITD i *MLL*-PTD oraz genów oporności lekowej: *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* w ostrych białaczkach nielimfoblastycznych” (KBN Nr NN 402 208935). Okres realizacji: 2008-2011r.

5.3.2 Współwykonawca projektu badawczego realizowanego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii: „Ocena chimeryzmu hematopoetycznego we frakcjach leukocytów krwi obwodowej u biorców allogenicznych komórek krwiotwórczych metodą real-time PCR" (KBN Nr NN 402 285236). Okres realizacji: 2009-2012r.

5.3.3 Współwykonawca projektu badawczego realizowanego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii: "Wpływ zakresu rozbieżności sekwencji genów i haplotypów głównego kompleksu antygenów zgodności tkankowej (MHC) pomiędzy dawcą i biorcą macierzystych komórek krwiotwórczych na zdrowienie oraz bezpośrednie i odległe powikłania potransplantacyjne" (NCN Nr NN 402 331138). Okres realizacji: 2010-2013r.

6. Działalność dydaktyczna

6.1. Opieka naukowa nad lekarzami i studentami

6.1.1 Szkolenia kliniczne dla lekarzy odbywających staże podyplomowe oraz specjalizacyjne w zakresie hematologii, transplantologii klinicznej, transfuzjologii klinicznej.

6.1.2 Wykłady z zakresu hematologii i transplantologii klinicznej na kursach dla lekarzy specjalizujących się w zakresie hematologii, transplantologii klinicznej, transfuzjologii klinicznej organizowanych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.

6.1.3 Kierownictwo dwóch specjalizacji lekarskich z transplantologii klinicznej; jedna już zakończona z wynikiem pozytywnym.

6.1.4 Recenzowanie jednej pielęgniarskiej pracy magisterskiej ("Jakość życia u chorych po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych") i promotorstwo jednej pielęgniarskiej pracy magisterskiej ("Wczesne powikłania u chorych po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych"). Obie prace zostały zakończone uzyskaniem tytułu magistra na wydziale Pielęgniarstwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2007.

7. Inne osiągnięcia

7.1 Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

7.1.1 Członek Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

7.1.2 Członek The European Group for Blood and Marrow Transplantation.

7.1.3 Członek Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku.

7.2 Wygłoszone referaty na krajowych zjazdach naukowych lub na zaproszenie organizatorów

7.2.1 "Oporność wielolekowa w ostrych białaczkach" - III Spotkanie Sekcji Hematologii Laboratoryjnej PTDL: "Diagnostyka ostrych białaczek", Warszawa, 10.04.2001r.

7.2.2 "Skuteczność programu IDA-FLAG w terapii ostrych białaczek pierwotnie opornych na leczenie i nawrotowych" - Warsztaty Transplantologiczne, Falenty/k. Warszawy, 8-9.11.2002r.

7.2.3 "Znaczenie paliferminy (Kepivance) w zapobieganiu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych po transplantacjach komórek krwiotwórczych" - XXII Zjazd PTHiT, Warszawa, 6-8.09.2007r.

7.2.4 "Ocena ekspresji genów oporności lekowej *MDR1*, *MRP1*, *LRP* i *BCRP* oraz mutacji *FLT3*-ITD u chorych na ostre białaczki nieлимfoblastyczne - analiza wstępna i próba korelacji z innymi czynnikami rokowniczymi i z przebiegiem klinicznym" - XXIII Zjazd PTHiT, Wrocław, 18-20.06.2009r.

7.2.5 "Profilaktyka i leczenie zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego wywołanych chemioterapią" - Konferencja Edukacyjna Czasopisma Hematologia, Gdańsk, 10-12.09.2010r.

7.2.6 "Wpływ niezgodności w układzie ABO między dawcą i biorcą na przebieg okresu potransplantacyjnego oraz analiza powikłań immunohemolitycznych u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych" - XXIV Zjazd PTHiT, Lublin, 16-18.09.2011r.

7.2.7 "Wpływ wewnętrznej tandemowej duplikacji *FLT3* na ekspresję genów oporności wielolekowej *MDR-1*, *MRP-1*, *BCRP* i *LRP* w grupie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową" - XXIV Zjazd PTHiT, Lublin, 16-18.09.2011r.

7.2.8 "Mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych do autoprzeszczepienia w szpiczaku plazmocytowym". XII Kongres Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka, Olsztyn, 25-26.03.2017r.

7.3 Nagrody

7.3.1 Wyróżnienie pracy doktorskiej w 2003r: „Ekspresja genów oporności lekowej *mdr1* i *mrp1* u chorych na ostre białaczki nieлимfoblastyczne” (promotor prof. dr hab. med. Bożena Mariańska).

7.3.2 Nagroda Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w 2007 r. za publikację: Nasilowska-Adamska B et.al. The significance of palifermin (Kepivance) in reduction of oral mucositis incidence and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40:983-8.

7.4 Recenzowanie prac dla czasopism

Cztery recenzje artykułów do czasopisma *Bone Marrow Transplantation* (recenzje artykułów dotyczących profilaktyki i leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u chorych poddawanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z zastosowaniem m.in. paliferminy), jedna recenzja artykułu do *Journal of Neurology Science* (praca dotycząca powikłań neurologicznych u chorych po transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych).

7.5 Staże i szkolenia zagraniczne

7.5.1. W 2000 r. Stypendium w Klinice Transplantacji Szpiku kierowanej przez Prof. H.T. Greinix w *Universitate for Innere Medizin in Allgemeines Krankenhaus* w Wiedniu, Austria; 1 miesiąc; stypendium Ministerstwa Zdrowia.

7.5.2. W 2004r. Szkolenie „Blood Stem Cell Transplantation: State of the Arts, Methods and perspectives”, Ulm, Niemcy; 1 tyg.; wydelegowanie przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

7.5.3. W 2007r. Szkolenie w Oddziale Transplantacji Szpiku w *Hopital Cantonal* w Genewie, Szwajcaria kierowanej przez Prof. J. Passwega; 1 miesiąc; wydelegowanie przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

7.6 Aktywny udział w konferencjach krajowych i zagranicznych

W latach 1997–2017 brałam wielokrotnie czynny udział w polskich i zagranicznych sympozjach, kongresach, konferencjach i zjazdach naukowych z zakresu hematologii, transplantologii, klinicznej, biologii molekularnej, diagnostyki i terapii zakażeń, m.in. PTHiT, ASH, EBMT, EHA, ESH-EHA. 122 streszczenia przyjęte do prezentacji w sesjach plakatowych lub ustnych lub

wyłącznie do druku były publikowane w suplementach czasopism, m.in. Blood, British Journal of Hematology, Bone Marrow Transplantation, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Haematologica, Tissue Antigens, Acta Haematologica Polonica lub w materiałach zjazdowych.

Warszawa, 31.01.2018 r.


.....