

Autoreferat

dr n. biol. Beata Smolarz

Zakład Patomorfologii Klinicznej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi

Łódź, 2014

1. Imię i nazwisko: Beata Smolarz

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

1988 r. – 1992 r. - I Liceum Ogólnokształcące w Piotrkowie Trybunalskim, klasa o profilu biologiczno - chemicznym

1992 r. – 1997 r. - Uniwersytet Łódzki — Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, kierunek Biologia

1997 r. – tytuł magistra - specjalność biochemia

1997 r. – 2001 r. – studia doktoranckie - Stacjonarne Studium Doktoranckie Cytogenetyki, Genetyki Molekularnej i Radiobiologii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

2001 r. - tytuł doktora nauk biologicznych w zakresie biochemii na podstawie rozprawy doktorskiej – „Polimorfizmy 4G/5G i G/A obszaru promotorowego genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) w rakach sutka, jelita grubego i trzonu macicy”.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

1997 r. – 2001 r. – studia doktoranckie - Stacjonarne Studium Doktoranckie Cytogenetyki, Genetyki Molekularnej i Radiobiologii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

1 styczeń 2001 r. - 31 marzec 2013 r. – młodszy asystent, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

1 styczeń 2003 r. - 31 marzec 2013 r. – adiunkt (0,59 etatu), Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

1 kwiecień 2013 r. – 30 czerwiec 2013 r. – młodszy asystent, Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

1 kwiecień 2013 r. – 30 czerwiec 2013 r. – adiunkt (0,59 etatu), Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

1 lipiec 2013 r. – 6 grudzień 2013 r. – adiunkt, Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Od 6 grudnia 2013 r. - adiunkt, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

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

a) tytuł osiągnięcia naukowo/artystycznego

Znaczenie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów naprawy DNA w potrójnie ujemnym raku piersi i nowotworach narządów rodnych.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. **Smolarz B.** Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Romanowicz H. Gly322Asp and Asn127Ser single nucleotide polymorphisms (SNPs) of hMSH2 mismatch repair gene and the risk of triple-negative breast cancer in Polish women. *Familial Cancer*. 2014, DOI 10.1007/s10689-014-9746-z.

2. **Smolarz B.** Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Wilczak M, Romanowicz H. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of ERCC2, hOGG1, and XRCC1 DNA repair genes and the risk of triple-negative breast cancer in Polish women. *Tumour Biol*. 2014 Apr;35(4):3495-502.

3. **Smolarz B.** Zadrożny M, Duda-Szymańska J, Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Bryś M, Forma E, Romanowicz-Makowska H. RAD51 genotype and triple-negative breast cancer (TNBC) risk in Polish women. *Pol J Pathol*. 2013 Apr;64(1):39-43.

4. **Smolarz B.** Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Romanowicz H, Wilczak M. Association between polymorphisms of the DNA repair gene RAD51 and ovarian cancer. *Pol J Pathol*. 2013;64(4):290-5.

5. Michalska MM, Samulak D, **Smolarz B.** An association between the -41657 C/T polymorphism of X-ray repair cross-complementing 2 (XRCC2) gene and ovarian cancer. *Med Oncol*, 2014; 31: 300. DOI 10.1007/s12032-014-0300-5.

6. **Smolarz B**, Samulak D, Michalska M, Góralczyk B, Szyłło K, Lewy J, Sporny S, Kokołaszewski G, Burzyński M, Romanowicz-Makowska H. 135G>C and 172G>T polymorphism in the 5' untranslated region of RAD51 and sporadic endometrial cancer risk in Polish women. *Pol J Pathol.* 2011 Sep;62(3):157-62
 7. **Smolarz B**, Romanowicz-Makowska H, Sobczuk A, Pertyński T. Polimorfizmy genów naprawy DNA hOGG1 i XRCC1 w raku endometrium. *Przegląd Menopauzalny* 2008; 4: 198–201.
- c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Moje osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) stanowi **monotematyczny cykl 7 prac dotyczących znaczenia polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów naprawy DNA w potrójnie ujemnym raku piersi i nowotworach narządów rodnych** w czasopiśmie polskich i zagranicznych o łącznym współczynniku oddziaływania **IF** wynoszącym **8,527**.

Głównym moim osiągnięciem naukowym jest wykazanie jakie geny biorące udział w głównych szlakach naprawy uszkodzeń DNA i jakie polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (ang. *Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs) tych genów mogą brać udział w powstawaniu potrójnie ujemnego raka piersi i nowotworów narządów rodnych u kobiet oraz które geny biorące udział w reperacji DNA i ich warianty genetyczne nie mają wpływu na powyższe procesy transformacji nowotworowej. Te „pozytywne” jak i „negatywne” markery nowotworzenia mogą odgrywać rolę w definiowaniu czynników ryzyka raka piersi i narządów rodnych u kobiet.

Przeprowadzone badania przyczyniają się nie tylko do poznania podłoża molekularnego potrójnie ujemnego raka piersi i nowotworów narządów rodnych ale mogą mieć implikacje kliniczne. Łączna ocena polimorfizmów daje szansę na wyłonienie grupy chorych o wysokim ryzyku zachorowania, co może być niezwykle użyteczne w praktyce medycznej, w ocenie indywidualnego ryzyka zachorowania u bezobjawowych nosicieli. Wyniki badań polimorfizmów analizowanych genów naprawy DNA mogą posłużyć w diagnostyce i prewencji nowotworów dzięki stworzeniu potencjalnego algorytmu oceny ryzyka ich wystąpienia. Mogą zostać wykorzystane do poprawy wcześniejszego

rozpoznawania chorób nowotworowych a w efekcie wydłużenia czasu przeżycia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi i narządów rodnych.

Celem mojej pracy było:

1. Badanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) w obrębie genów uczestniczących w głównych szlakach naprawy uszkodzeń DNA, które mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka powstawania potrójnie ujemnego raka piersi oraz nowotworów narządów rodnych (jajnika, trzonu macicy).
2. Porównanie znaczenia analizowanych polimorfizmów genów naprawy DNA w procesie transformacji nowotworowej.
3. Wyodrębnienie najistotniejszych z badanych genów mechanizmów naprawy DNA i ich wariantów genetycznych w aspekcie rozwoju badanych nowotworów.
4. Ocena znaczenia otrzymanych wyników badań jako nowych czynników ryzyka potrójnie ujemnego raka piersi i nowotworów narządów rodnych.

W Polsce ze względu na niską wykrywalność raka w początkowej fazie jego rozwoju, śmiertelność osób chorych na nowotwory jest znacznie wyższa niż ma to miejsce w krajach Europy Zachodniej czy Stanach Zjednoczonych. W chwili obecnej medycyna jest w stanie poradzić sobie właściwie niemal z każdym jego rodzajem pod warunkiem, że zostanie on odpowiednio wcześnie wykryty.

W przypadku raka piersi istotnym problemem klinicznym jest grupa chorych, u których nie stwierdza się ekspresji żadnego z receptorów kwalifikujących do hormonoterapii czy terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 (receptor ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor-2*). Podtyp choroby, który charakteryzuje się brakiem ekspresji receptorów estrogenów (*estrogen receptors* - ERs) i progesteronu (*progesterone receptor* - PR) oraz brakiem ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2 określa się terminem raka potrójnie ujemnego - TNBC (ang. *triple-negative breast cancer*). Podtyp potrójnie ujemny stanowi około 15 - 20% wszystkich przypadków raka piersi, częściej występuje u młodych kobiet i charakteryzuje się odmiennymi cechami biologicznymi, niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. W ostatnich latach coraz częściej stawiano tezę, że potrójnie ujemny rak piersi stanowi oddzielny, heterogenny podtyp raka piersi powstały w mechanizmie odmiennych szlaków onkogenezy i charakteryzuje się różnym rokowaniem zależnym od szeregu czynników klinicznych, patologicznych i genetycznych. Mimo agresywnego przebiegu

klinicznego, potrójnie ujemny rak piersi odpowiada na leczenie chemiczne i odsetek odpowiedzi jest wysoki. Jednak nawroty choroby są bardzo częste, a brak celowanego leczenia sprawia, że podtyp ten z klinicznego punktu widzenia charakteryzuje wyjątkowo niekorzystne rokowanie. Do tej pory w podgrupie TNBC nie zaproponowano jednolitych zasad postępowania.

Rak jajnika jest wykrywany w Polsce u ponad 3 tys. kobiet rocznie a około 2/3 z nich umiera w ciągu 5 kolejnych lat. W chwili obecnej brak jest wiarygodnych metod diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznawanie tego nowotworu. Rak jajnika rozpoznawany jest późno, w zaawansowanych stadiach choroby ponieważ pierwsze niecharakterystyczne objawy są często ignorowane przez pacjentki. Mimo rosnącej wiedzy na temat raka jajnika nie udało się dotąd opracować skutecznego testu przesiewowego dla tego nowotworu. Konieczna wydaje się zatem identyfikacja nowych czynników ryzyka.

Rak trzonu macicy jest 7. na świecie a 4. w Polsce pod względem częstości nowotworem złośliwym występującym u kobiet (po raku piersi, jelita grubego i płuca). Bardzo ważne jest jak najwcześniejsze zdiagnozowanie patologii błony śluzowej macicy, najlepiej na etapie poprzedzającym rozwój nowotworu. Niestety dotychczas nie udało się stworzyć badania skriningowego dla raka trzonu macicy. Niezwykle istotne jest więc wyodrębnienie pacjentek z grup „wysokiego ryzyka” oraz ich ścisła kontrola.

W procesie transformacji nowotworowej oprócz mutacji w protoonkogenach i genach supresorowych istotną rolę mogą odgrywać również polimorfizmy genetyczne, w tym polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs). Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów mogą wpływać na miejsce wiązania czynników transkrypcyjnych lub warunkować zmianę w sekwencji aminokwasowej białek. Polimorfizmy mogą wywierać wpływ na zmianę ryzyka zachorowania na nowotwór oraz na efektywność terapii odgrywając ważną rolę w metabolizmie leków przeciwnowotworowych, ich transporcie oraz dystrybucji tkankowej i eliminacji leku.

Przeprowadzone przeze mnie badania dotyczyły znaczenia polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów naprawy DNA jako czynnika ryzyka wystąpienia potrójnie ujemnego raka piersi i nowotworów narządów rodnych. Analizy genetyczne zostały oparte o polimorfizmy już istniejące w bazach danych o potwierdzonym znaczeniu w karcynogenezie a w większości dotychczas nie badane w przypadku chorych na nowotwory narządów rodnych i potrójnie ujemnego raka piersi. Uzyskane wyniki badań są nowatorskie w skali polskiej a także międzynarodowej. Prowadzone badania opierają się o technikę łańcuchowej

reakcji polimerazy z wykorzystaniem metody PCR-RFLP (polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, ang. *Restriction Fragment Length Polymorphism*).

Zmiany DNA powstające w wyniku oddziaływania czynników uszkodzających oraz błędów replikacji mogą mieć dla komórki poważne konsekwencje. By możliwe było jej przetrwanie konieczne jest istnienie systemów naprawy DNA, usuwających uszkodzenia i zmniejszających częstość mutacji. Systemy te wykazują dużą specyficzność substratową i specjalizację. Zmiany w kodujących je genach mogą prowadzić do zwiększenia ogólnej częstości mutacji, rozwoju nowotworów i innych poważnych chorób, w tym dziedzicznych.

W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w poznaniu mechanizmów naprawy DNA. Wiedza o tych procesach, ich regulacji oraz o różnych czynnikach wpływających na ich aktywność i wydajność pozwoli w przyszłości na skuteczniejsze zapobieganie wielu chorobom związanym z niedostateczną naprawą uszkodzeń DNA, prowadzącą w konsekwencji do mutacji, niestabilności genomu oraz chorób nowotworowych.

Przedstawiony przeze mnie cykl prac można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa obejmuje trzy prace. Wymienione jako: 1-3 to prace, które opierają się na analizie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów naprawy DNA w grupie pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi. W drugiej grupie umieściłam prace 4. i 5. oparte o badania wariantów polimorficznych w raku jajnika. Trzecia grupa obejmuje dwie prace (6. i 7.) dotyczące określenia znaczenia polimorfizmów genów naprawy DNA u chorych na raka trzonu macicy. W pracy wymienionej jako 1. pt: „Gly322Asp and Asn127Ser single nucleotide polymorphisms (SNPs) of hMSH2 mismatch repair gene and the risk of triple-negative breast cancer in Polish women” badałam polimorfizmy genu *hMSH2*. Gen *hMSH2* koduje białko biorące udział w naprawie błędnie sparowanych zasad azotowych (ang. *Mismatch repair*, MMR). MMR odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu stabilności genomu. W pracy odnotowanej jako 2. pt: „Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of ERCC2, hOGG1, and XRCC1 DNA repair genes and the risk of triple-negative breast cancer in Polish women” badałam polimorfizmy genów naprawy przez wycinanie zasad azotowych (*hOGG1* i *XRCC1*) oraz wycinanie nukleotydów (*ERCC2*). Naprawa przez wycinanie zasad azotowych (ang. *base excision repair*, BER) służy głównie usuwaniu nieskomplikowanych, ale niebezpiecznych w skutkach uszkodzeń DNA, do których należą utlenione i N-alkilowane zasady azotowe (na przykład glikol tyminy, 8-oksoguanina, 7-metyloguanina, 3-metyloadenina), uracyl i miejsca apurynowe/pirymidynowe (AP). System naprawy DNA przez wycinanie nukleotydów (ang. *nucleotide excision repair*, NER) uczestniczy w usuwaniu bardziej złożonych rodzajów uszkodzeń niż te usuwane przez BER. Do uszkodzeń tych należą

fotoprodukty (dimery pirymidynowe), wewnątrzniowe wiązania, duże addukty powstałe w wyniku ekspozycji na aflatoksynę, benzo[a]piren, psoraleny oraz policykliczne węglowodory aromatyczne. W badaniach na serii 70 prób DNA od pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi pochodzących z etnicznie homogennej populacji stwierdziłam związek badanych polimorfizmów z progresją raka piersi. Wykazałam, że wariant 322Asp może zmniejszać ryzyko rozwoju badanego nowotworu. Kombinacja genotypów Gly322Gly-Asn127Ser była powiązana z wyższym ryzykiem występowania nowotworu niż w przypadku pozostałych genotypów. Allel 322Asp był częstszy w pierwszym stopniu zaawansowania (wg Scarf-Bloom-Richardson) niż w pozostałych II i III stopniu łącznie. Wykazałam, że allel 751Gln polimorfizmu Lys751Gln genu *ERCC2* jest silnie powiązany z rakiem piersi (ze zwiększonym ryzykiem tego nowotworu). Jednocześnie wykazałam, że polimorfizmy Ser326Cys genu *hOGG1* i Arg194Trp genu *XRCC1* nie są związane ze zwiększonym ryzykiem występowania raka, ale mają wpływ na stopień zaawansowania histologicznego. Żaden z badanych polimorfizmów nie był powiązany z obecnością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. W następnej pracy wymienionej jako 3. pt: „RAD51 genotype and triple-negative breast cancer (TNBC) risk in Polish women” badałam polimorfizm genu *RAD51* biorącego udział w naprawie DNA przez rekombinację homologiczną. Białko kodowane przez ten gen odgrywa kluczową rolę w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA oraz w rekombinacji DNA w trakcie mitozy i mejozy. W badaniach udało się wykazać na serii 50 prób od pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi, że genotyp 135C/C polimorfizmu 135G/C genu *RAD51* jest powiązany ze zwiększonym ryzykiem raka piersi w populacji badanej, prawie sześciokrotnie wyższym (5,95) niż w przypadku pozostałych genotypów i nie ma wpływu na stopień zaawansowania choroby, wielkość guza i obecność przerzutów do węzłów chłonnych.

Polimorfizmy genów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną przebadalam u chorych na raka jajnika. W pracy wymienionej jako 4. badałam polimorfizmy genu *RAD51*. Na serii 210 pacjentek, wykazałam, że allel 135C polimorfizmu 135G/C genu *RAD51* jest związany ze zwiększonym ryzykiem tego nowotworu w badanej populacji. Drugi badany polimorfizm tego genu 172G/T nie był związany z występowaniem raka jajnika. Jednakże kombinacja genotypów C135C-G172T była powiązana z wyższym ryzykiem występowania nowotworu niż w przypadku pozostałych genotypów. Badane polimorfizmy nie miały wpływu na stopień zaawansowania choroby. Nie były także związane z innymi czynnikami ryzyka jak wiek, liczba porodów, liczba ciąż, menarche czy rozmiar guza. W pracy wymienionej jako 5. badałam polimorfizm -41657C/T genu *XRCC2* w raku jajnika. W badaniach na serii 608 prób DNA od pacjentek z rakiem jajnika stwierdziłam związek

badanego polimorfizmu -41657C/T genu *XRCC2* z występowaniem raka jajnika. W prezentowanej pracy wykazałam, że wariant T może zwiększać ryzyko rozwoju badanego nowotworu. Badany polimorfizm nie miał wpływu na stopień zaawansowania choroby. Nie był także związany z innymi czynnikami ryzyka jak wiek, liczba porodów, liczba ciąż, menarche czy rozmiar guza.

W pracy odnotowanej jako 6. pt: “135G>C and 172G>T polymorphism in the 5' untranslated region of *RAD51* and sporadic endometrial cancer risk in Polish women” dotyczącej badania polimorfizmów genów naprawy w raku trzonu macicy przeanalizowałam 240 pacjentek. Wykazałam, że genotyp C/C polimorfizmu 135G/C genu *RAD51* jest silnie powiązany z występowaniem tego nowotworu. Jednocześnie kombinacja genotypów C135C-G172T zwiększała ryzyko rozwoju raka. Było ono prawie ośmiokrotnie większe (7,69) niż w przypadku pozostałych genotypów. Polimorfizmy 135G/C i 172G/T genu *RAD51* nie były związane z innymi czynnikami ryzyka jak wskaźnik masy ciała (BMI), hormonalna terapia zastępcza, krwawienia maciczne, grubość endometrium, cukrzyca, nadciśnienie. Badane polimorfizmy nie miały wpływu na stopień zaawansowania choroby.

Rozwój raka trzonu macicy może być związany z ekspozycją endometrium na egzo- i endogenne estrogeny. Estrogeny mogą powodować oksydacyjne uszkodzenia DNA, które są usuwane przez mechanizm naprawy BER. Dlatego też w pracy wymienionej jako 7. badałam polimorfizmy genów *hOGGI* i *XRCCI* szlaku naprawy przez wycinanie zasad azotowych. Na serii 150 pacjentek z rakiem trzonu macicy wykazałam, że polimorfizmy Ser326Cys genu *hOGGI* i Arg399Gln genu *XRCCI* nie mają wpływu na rozwój tego nowotworu.

Wyniki prac pozwoliły mi na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Wykazałam istotną zależność pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNPs) genu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (ang. *Mismatch repair*, MMR) *hMSH2* a rozwojem potrójnie ujemnego raka piersi u kobiet.
2. Wykazałam istotny związek pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów genów *ERCC2*, *hOGGI* i *XRCCI* uczestniczących w naprawie DNA przez wycinanie nukleotydów (NER) i wycinanie zasad azotowych (BER) a zwiększonym ryzykiem rozwoju potrójnie ujemnego raka piersi u kobiet.

3. Wykazałam istotną zależność pomiędzy polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP) genu naprawy podwójnych pęknięć DNA przez rekombinację homologiczną (HRR) *RAD51* a rozwojem potrójnie ujemnego raka piersi u kobiet.
4. Stwierdziłam istotną korelację pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNPs) genów naprawy podwójnych pęknięć DNA przez rekombinację homologiczną (HRR) *XRCC2* i *RAD51* a ich związkiem z procesem transformacji nowotworowej w narządach rodnych (jajnika i trzonu macicy).
5. Nie stwierdziłam korelacji pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów genów *hOGG1* i *XRCC1* uczestniczących w naprawie DNA na drodze wycinania zasad (BER) z wystąpieniem raka trzonu macicy.
6. Wyniki moich badań wskazują na to, że polimorfizmy w genie systemu naprawy podwójnych pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) *RAD51* są szczególnie istotne dla rozwoju nowotworów narządów rodnych (jajnika i trzonu macicy) i potrójnie ujemnego raka piersi.
7. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w obrębie przebadanych genów systemu naprawy DNA mogą stanowić grupę nowych czynników ryzyka rozwoju potrójnie ujemnego raka piersi, raka jajnika i trzonu macicy u kobiet w Polsce.
8. Analiza polimorfizmów przebadanych genów naprawy DNA posłuży w kwalifikacji pacjentów do grupy chorych o wysokim ryzyku zachorowania.

Wyniki moich badań, wskazują, że największe ryzyko rozwoju potrójnie ujemnego raka piersi i nowotworów narządów rodnych jest związane z polimorfizmami w genie *RAD51* należącym do szlaku naprawy HRR, który naprawia pęknięcia dwuniciowe (ang. *Double-strand DNA breaks*, DSBs), szczególnie niebezpieczne dla komórki. W wyniku obecności wielu czynników egzo- i endogennych, które powodują powstawanie DSBs efektywność naprawy tych uszkodzeń ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Ten system naprawy zapobiega fragmentacji DNA, translokacji chromosomów i ich delecji. Moje prace wskazują, że na szczególną uwagę zasługuje polimorfizm genu *RAD51* zlokalizowany w niepodlegającym translacji regionie 5': 135G/C. W prezentowanych pracach wykazałam, że wariant 135C może zwiększać ryzyko rozwoju wszystkich badanych nowotworów.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo/badawczych

5.1. Przebieg działalności naukowej

Urodziłam się 14 marca 1973 r. w Mielcu. Studia rozpoczęłam w 1992 r. na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego, na kierunku biologia. W 1997 r. uzyskałam

tytuł magistra - specjalność biochemia. W 1997 r. rozpoczęłam badania naukowe w ramach Stacjonarnego Studium Doktoranckiego Cytogenetyki, Genetyki Molekularnej i Radiobiologii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego (kierownik prof. dr hab. Zofia Walter), dotyczące znaczenia polimorfizmów genetycznych genów układu aktywacji plazminogenu dla rozwoju raka piersi, trzonu macicy i raka jelita grubego. Na powyższe badania uzyskałam grant KBN nr 0349/P04/99/16 pt: „**Znaczenie polimorfizmu 4G/5G genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) dla inwazyjności raka sutka**”, którego byłam kierownikiem. Wyniki uzyskane w ramach grantu zostały zaprezentowane przeze mnie na 18th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology w Birmingham (Wielka Brytania), w formie plakatu, gdzie cieszyły się dużym zainteresowaniem. W ramach studium doktoranckiego odbyłam staże w Pracowni Biotechnologii Medycznej, Zakładu Biochemii Ogólnej Akademii Medycznej w Łodzi, Pracowni Struktury i Funkcji Kwasów Nukleinowych, Centrum Mikrobiologii i Wirusologii PAN w Łodzi, Zakładzie Biofizyki, Akademii Medycznej w Łodzi oraz Pracowni Biologii Molekularnej, Akademii Medycznej w Łodzi gdzie zapoznałam się z najnowszymi technikami z dziedziny genetyki molekularnej.

W trakcie moich studiów doktoranckich w ramach współpracy z Instytutem Centrum Zdrowia Matki Polki, w 1999 r. powstały dwa projekty naukowe finansowane przez KBN, w których byłam wykonawcą. Kierownikiem pierwszego pt: „**Znaczenie prognostyczne i diagnostyczne telomeraz i białek układu aktywacji plazminogenu oraz polimorfizmów kodujących je genów w nowotworach złośliwych endometrium**” był prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński, kierownik Kliniki Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP. Natomiast kierownikiem drugiego pt: „**Znaczenie związków pomiędzy angiogenezą, funkcjonowaniem białek układu aktywacji plazminogenu i polimorfizmem kodujących je genów dla progresji raka jelita grubego**” był prof. dr hab. n. med. Andrzej Kulig kierownik Zakładu Patomorfologii Klinicznej ICZMP. Wyniki uzyskane w tych projektach opublikowano w prestiżowych czasopismach zagranicznych i krajowych. Były one także przedmiotem wykładów i prezentacji na zjazdach krajowych i zagranicznych. Zwłaszcza dużym zainteresowaniem cieszyły się prace zawierające wyniki dotyczące telomerazy. Był to wtedy jeden z głównych tematów pojawiających się w światowej prasie naukowej. W naszych analizach skupialiśmy się na określeniu korelacji pomiędzy aktywnością telomerazy w endometrium i wczesną fazą nowotworów złośliwych tego narządu. Poza badaniem aktywności telomerazy w endometrium oszacowaliśmy zdolność do jej hamowania w komórkach raka endometrium przez selenoplatynę $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{SO}_3)$, pochodną szeroko

stosowanego leku przeciwnowotworowego *cis*-diaminodichloroplatyny. Aktywność telomerazy była oceniana nowatorską metodą amplifikacji powtórzeń telomerowych (TRAP). Otrzymane przez nas wyniki wskazywały na specyficzne hamowanie telomerazy przez selenoplatynę. Były one wtedy jednymi z niewielu wskazujących na możliwość takiego działania leków przeciwnowotworowych, co pozwoliło na ich publikację w znaczących czasopismach zagranicznych.

W czasie czterech lat pracy w ramach studium doktoranckiego zajmowałam się także działalnością dydaktyczną dla studentów Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego prowadząc zajęcia z biochemii ogólnej dla studentów I roku wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego.

Efektom mojej działalności naukowej w ramach studium doktoranckiego była moja praca doktorska pt. „Polimorfizmy 4G/5G i G/A obszaru promotorowego genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) w rakach sutka, jelita grubego i trzonu macicy”, którą obroniłam w kwietniu 2001 r. będąc już pracownikiem Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Jej promotorem był prof. dr hab. Janusz Błasiak.

W 2001 r. podjęłam pracę na stanowisku młodszego asystenta w Pracowni Biologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii Klinicznej ICZMP. W krótkim czasie po zatrudnieniu w Zakładzie Patomorfologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki rozpoczęłam współpracę naukową z Katedrą Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego kierowaną przez Panią prof. dr hab. Wandę M. Krajewską. Główny nurt naszych wspólnych badań dotyczył podłoża genetycznego transformacji nowotworowej piersi. Jednak współpraca obejmowała również molekularne podstawy zmian w obrębie żeńskiego narządu rodowego. Wyniki naszych badań były wielokrotnie publikowane, głównie w czasopismach zagranicznych ale także krajowych oraz przedstawiane na licznych zjazdach zagranicznych i krajowych. Współpraca z Katedrą Cytobiochemii trwa do dziś. Wyniki, które uzyskaliśmy w trakcie badań stały się m. in. tematem kilku prac doktorskich.

W 2004 r. razem z Panią prof. dr hab. Wandą M. Krajewską i jej zespołem współuczestniczyłam w przygotowaniu, a następnie realizacji grantu Urzędu Miasta Łodzi pt: **„Zastosowanie nowej metody genetyki molekularnej (PCR-SSCP), w badaniach zmian złośliwych i łagodnych u pacjentek w wieku okołomenopauzalnym”**, którego wyniki zostały wyróżnione spośród innych projektów.

Rok wcześniej, w 2003 r. zostałam wykonawcą dużego projektu badawczego KBN pt **„Znaczenie polimorfizmu i utraty heterozygotyczności genów kodujących białka**

naprawy DNA (RAD52, RAD54, RAD54B) w kontekście mutacji genów BRCA1 i BRCA2 w raku sutka u kobiet", którego kierownikiem była dr. n. med. Hanna Romanowicz. Realizacja projektu odbywała się także we współpracy z zespołem Pani prof. Wandy M. Krajewskiej. W projekcie zostały zastosowane najnowocześniejsze w tamtym czasie metody biologii molekularnej, co stanowiło o dużej wartości wyników, które bez problemu zostały opublikowane zarówno w pismach krajowych jak i zagranicznych. Część wyników dotyczących analiz polimorfizmów genetycznych została przeze mnie przedstawiona w formie wykładu pt: „Genetics analysis of apoptosis and BRCA1 mutations in patients from family with hereditary breast cancer” na 12th World Congress on Human Reproduction, który odbył się w 2005 r. w Wenecji (Włochy). Prezentacja cieszyła się dużym zainteresowaniem. Poza tym wyniki zostały zaprezentowane na międzynarodowych sympozjach takich jak: Familial Cancer, w Madrycie (Hiszpania) w 2004 r., 11th World Congress on The Menopause, Buenos Aires (Argentyna) w 2005 r oraz XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, w Kuala Lumpur (Malezja) w 2006 r.

W związku z tym, że tematyka transformacji nowotworowej piersi oraz narządu rodnych kobiet od wielu lat jest mi bardzo bliska zostałam kierownikiem projektu badawczego KBN pt: **"Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne apoptozy i czynników genetycznych regulujących ten proces dla rozwoju raka piersi"**, oraz wykonawcą w ramach projektu pt: **„Ocena ryzyka występowania raka błony śluzowej jamy macicy w kontekście wpływu polimorfizmów genów CYP11a, CYP17, CYP19, CYP21B, COMT na poziomy hormonów estrogenowych i progesteronowego”**, którego kierownikiem był prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłło. Oba projekty zakończone zostały licznymi publikacjami w czasopismach krajowych i zagranicznych, a wyniki naszych wspólnych badań prezentowane były również na kongresach ginekologicznych.

W toku mojej działalności naukowej zawarłam także współpracę z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, którego kierownikiem jest prof. dr hab. n. med. Adam Dziki. Współpraca zaowocowała uzyskaniem w 2004 r. grantu Urzędu Miasta Łodzi pt: **„Analiza niestabilności sekwencji mikrosatelitarnych w genach hMLH1 i hMSH2 u osób z dziedziczną predyspozycją do raka jelita grubego”**.

W ramach tego projektu powstała praca doktorska pt. „Analiza mutacji i ekspresji genu hMSH2 u pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego” pani dr Ewy Langner, pracującej w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej.

Zawarłam także współpracę naukową z I Kliniką Pediatrii ICZMP pod kierownictwem Pani prof. dr hab. n. med. Izabeli Płanety-Małeckiej. Wraz z zespołem I Kliniki Pediatrii w

latach 2001-2003 zajmowaliśmy się tematyką analizy genotypów szczepów *Helicobacter pylori* izolowanych od dzieci regionu łódzkiego. Prace te zaowocowały publikacjami w pismach krajowych oraz prezentacją wyników na World Congress of Gastroenterology w Bangkoku (Tajlandia) w 2002 r.

W latach 2003-2005 r. odbyłam szkolenia w Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Jana Lubińskiego. Podczas szkoleń poszerzyłam wiedzę z zakresu wykonywania testów DNA wykrywających zwiększoną predyspozycję do nowotworów dziedzicznych piersi oraz jajnika. Zostałam wówczas zaproszona do udziału w międzynarodowej konferencji organizowanej przez Centrum Nowotworów Dziedzicznych w Strykowie w 2005 r. Ośrodek prof. dr hab. n. med. Jana Lubińskiego jest czołową placówką badawczą zajmującą się tą tematyką w naszym kraju. Szkolenia te umożliwiły mi prowadzenie badań genetycznych mutacji genów *BRCA1/2* w latach 2004-2007 w ramach Onkologicznej Poradni Genetycznej na terenie Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, która cieszyła się bardzo dużym zainteresowaniem ze strony pacjentek i lekarzy.

Od wielu lat utrzymuję również ścisłą współpracę naukową z trzema klinikami na terenie naszego Instytutu z Kliniką Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej kierowaną przez prof. dr hab. n. med. Andrzeja Malinowskiego, Kliniką Ginekologii Operacyjnej kierowaną przez prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Szyllę oraz Kliniką Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi prof. dr hab. n. med. Marka Zadroźnego. Wynikiem wspólnych badań są opublikowane liczne prace naukowe dotyczące transformacji nowotworowej piersi i narządu rodnych kobiet.

Wraz z prof. Markiem Zadroźnym w latach 2011-2012 brałam udział we wprowadzaniu nowoczesnej metody OSNA (*One-step nucleic acid amplification (OSNA)*) wykrywającej mRNA CK19, wykorzystywanej do molekularnej metody szybkiej śródoperacyjnej diagnostyki przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na raka piersi w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Moją rolą było prowadzenie oznaczeń liczby kopii mRNA CK19 na analizatorze RD-100i. W tamtej chwili w Polsce nikt nie dysponował tego typu sprzętem. W przypadku raka piersi OSNA wykrywa zdecydowanie więcej przerzutów w węzłach wartowniczych szczególnie mikroprzerzutów niż rutynowe badanie histopatologiczne z mrożonego skrawka. Uzyskane dane są niezbędne dla chirurga w podjęciu decyzji o usuwaniu lub zachowaniu węzłów chłonnych pachowych. Dzięki tej technologii w przypadku wyników ujemnych, pacjentki mogą uniknąć niepotrzebnego usuwania blokowego węzłów chłonnych, które skutkuje bolesnością i nieruchomością ramienia. Z drugiej zaś strony, w przypadku wyników pozytywnych podejmowana jest

decyzja o usunięciu węzłów chłonnych bez konieczności oczekiwania na wynik histopatologiczny i uniknięcie drugiej operacji, która często nie jest objęta refundacją Narodowego Funduszu Zdrowia. Testy genetyczne mRNA CK19 przeprowadzone przeze mnie na aparacie podsumowaliśmy publikując i prezentując uzyskane wyniki na kongresach ginekologicznych.

Moja współpraca naukowa nie ograniczała się jednak tylko do tematyki nowotworów narządów rodnych i piersi. W 2001 r. rozpoczęłam wspólną działalność badawczą z Kliniką Gastrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Ewę Małecką-Panas. Badania dotyczyły głównie poszukiwania markerów raka żołądka i trzustki. W wyniku tej współpracy, powstały liczne publikacje, 6 prac doktorskich i jedna habilitacyjna. W 2010 r. uzyskałam wraz z zespołem Pani Profesor nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl prac dotyczących podłoża molekularnego raka trzustki

W 2010 r. nawiązałam współpracę z Katedrą Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego, w ramach której zostałam wykonawcą projektu współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego pt: **„Zmienność genetyczna populacji polskiej w obrębie genów kodujących transportery błonowe, należące do nadrodziny białek ABC”**. Powyższy temat badawczy jest częścią realizowanego większego projektu zatytułowanego „Rola transporterów oporności wielolekowej w farmakokinetyce i toksykologii – testy in vitro w praktyce farmaceutycznej i klinicznej” POIG.01.01.02-10-005/08, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Grzegorz Bartosz. Projekt ten jest w trakcie realizacji.

Jako wykonawca byłam odpowiedzialna za część projektu prowadzoną na terenie Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W ramach projektu badawczego oceniane są polimorfizmy genów kodujących białka należące do rodziny białek transportujących leki przeciwnowotworowe do wnętrza komórek i odpowiedzialnych za zależny od ATP wyrzut leków z komórek docelowych. Nadrzędnym celem projektu jest dostarczenie bazy merytorycznej do opracowania nowych technik diagnostycznych, predykcyjnych i prognostycznych.

W 2010 r. odbyłam szkolenie w Zakładzie Patologii Molekularnej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, które dotyczyło opanowania techniki FISH, szczególnie przydatnej w diagnostyce u pacjentek chorych na raka piersi.

W toku mojej pracy badawczej pełniłam także rolę opiekuna naukowego pracy doktorskiej lek. med. Bożeny Góralczyk pt: „Znaczenie kliniczne polimorfizmów

pojedynczych nukleotydów (SNP) - 460C/T i +405G/C genu *VEGF* dla rozwoju endometriozy”. Promotorem pracy był prof. Krzysztof Szyłło z Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Na wykonanie powyższej pracy doktorskiej został przyznany projekt badawczy z Narodowego Centrum Nauki o numerze N407 098440 pt: „Rola polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) genu naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (VEGF) u kobiet z endometriozą”(2010 r. - 2012 r.).

W chwili obecnej jestem opiekunem naukowym pracy doktorskiej lek. med. Jana Bieńkiewicza pt: „Rola polimorfizmów genu adiponektyny w raku błony śluzowej trzonu macicy”. Promotorem jest prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski z Kliniki Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

W roku 2012 byłam także na prośbę redaktora naczelnego *Polish Journal of Pathology* prof. Janusza Rysia recenzentką pracy „Polymorphism of the Glutathione S-Transferase P1 Gene (GST-pi) in breast carcinoma”, po kątem zamieszczenia jej w tym czasopiśmie.

W 2013 r uczestniczyłam w szkoleniu organizowanym przez StatSoft Polska pt. "Zastosowania statystyki data mining w badaniach naukowych". Szkolenie umożliwiło mi zapoznanie się z najnowszymi metodami i nowoczesnymi narzędziami do analizy danych, które umożliwiają właściwe przygotowanie pracy badawczej oraz opracowanie wyników do publikacji.

W ciągu ostatnich kilku lat moim głównym tematem zainteresowań badawczych stała się rola mechanizmów uczestniczących w naprawie DNA w procesie transformacji nowotworowej. Jestem współautorem licznych publikacji związanych z tą tematyką. Główne moje prace badawcze skupiły się na analizie polimorfizmów genów naprawy DNA przez rekombinację w raku piersi i narządów rodnych.

5.2. Podsumowanie dorobku naukowego

Mój dorobek naukowy obejmuje 71 oryginalnych prac naukowych w prestiżowych czasopismach polskich i zagranicznych w tym:

1. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wielośrodkowych)
 - a) w piśmiennictwie posiadającym impact factor – 43

- b) w czasopismach bez impact factor – 28
- 2. Prace poglądowe w czasopismach z impact factor – 4
- 3. Prace poglądowe w czasopismach bez impact factor – 10
- 4. Liczba streszczeń
 - a) ze zjazdów międzynarodowych – 8
 - b) ze zjazdów krajowych – 10
- 5. Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism
 - a) posiadających impact factor - 1
- 6. Liczba listów do redakcji czasopism posiadających impact factor - 1

Sumaryczny IF moich publikacji wynosi 55,308 i osiąga wartość 905 punktów w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, liczba cytowań wynosi 238 (wg Web of Science), a indeks Hirscha – 9

Jestem pierwszym/ostatnim autorem 31 prac naukowych o łącznym IF 22,223 co osiąga wartość 361 punktów w punktacji Ministerstwa, w tym:

- Prac oryginalnych z impact factor – 17
- Prac oryginalnych bez impact factor – 8
- Prac poglądowych z impact factor - 2
- Prac poglądowych bez impact factor – 4

5.3. Wyróżnienia i nagrody

2010 r. - Nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl prac dotyczących podłoża molekularnego raka trzustki.

2014 r. - Nagroda Dyrektora Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi prof. dr hab. n. med. Macieja Banacha za cykl prac dotyczących podłoża molekularnego transformacji nowotworowej ze szczególnym uwzględnieniem roli polimorfizmów genetycznych.

5.4. Projekty międzynarodowe, granty i prace własne

1. KBN nr 0349/P04/99/16 pt: Znaczenie polimorfizmu 4G/5G genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) dla inwazyjności raka sutka. (1999-2000)
Kierownik projektu
2. Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne apoptozy i czynników genetycznych regulujących ten proces dla rozwoju raka piersi. (projekt trzyletni 17.03.2003-16.09.2006) KBN 3P05C 066 24. **Kierownik projektu**
3. Znaczenie polimorfizmu i utraty heterozygotyczności genów kodujących białka naprawy DNA (RAD52, RAD54, RAD54B) w kontekście mutacji genów BRCA1 i BRCA2 w raku sutka u kobiet. (projekt trzyletni 6.05.2003-5.05.2006) KBN 3P05E 071 24. **Główny wykonawca**
4. Ocena ryzyka występowania raka błony śluzowej jamy macicy w kontekście wpływu polimorfizmów genów *CYP11a*, *CYP17*, *CYP19*, *CYP21B*, *COMT* na poziomy hormonów estrogenowych i progesteronowego. (projekt trzyletni 21.10.2003-20.10.2006) KBN 3P05E05325. **Wykonawca**
5. Znaczenie prognostyczne i diagnostyczne telomeraz i białek układu aktywacji plazminogenu oraz polimorfizmów kodujących je genów w nowotworach złośliwych endometrium. (projekt trzyletni 1.08.1999-31.07.2002) KBN P05E 111 17. **Wykonawca**
6. Znaczenie związków pomiędzy angiogenezą, funkcjonowaniem białek układu aktywacji plazminogenu i polimorfizmem kodujących je genów dla progresji raka jelita grubego. KBN P05B 013 17. (projekt trzyletni 1.09.1999-31.08.2002) **Wykonawca**
7. „Zmienność genetyczna populacji polskiej w obrębie genów kodujących transportery błonowe, należące do nadrodziny białek ABC”. (2010 – w trakcie realizacji) Powyższy temat badawczy jest częścią realizowanego większego projektu

zatytułowanego „Rola transporterów oporności wielolekowej w farmakokinetyce i toksykologii – testy in vitro w praktyce farmaceutycznej i klinicznej” POIG.01.01.02-10-005/08. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. **Wykonawca.**

8. Zastosowanie nowej metody genetyki molekularnej (PCR-SSCP), w badaniach zmian złośliwych i łagodnych u pacjentek w wieku okołomenopauzalnym z Poradni Profilaktyki i Chorób Sutka Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. (2004) Granty Urzędu Miasta Łodzi. **Wykonawca.**
9. Analiza niestabilności sekwencji mikrosatelitarnych w genach hMLH1 i hMSH2 u osób z dziedziczną predyspozycją do raka jelita grubego. (2004) Granty Urzędu Miasta Łodzi. **Wykonawca.**

5.5. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. **Beata Smolarz**, Janusz Błasiak, Adam Dziki, Andrzej Kulig, Joanna Ulańska, Beata Pander, Hanna Romanowicz-Makowska. 1999. Poziom antygenów inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) oraz polimorfizm 4G/5G regionu promotorowego jego genu u chorych na raka jelita grubego. Trzecia Konferencja Naukowa poświęcona Profesorowi Antoniemu Dmochowskiemu: Aktualne kierunki badań w biochemii i biotechnologii w ochronie środowiska i życiu człowieka. Łódź.
2. **Beata Smolarz**, Janusz Błasiak, Adam Dziki, Andrzej Kulig, J. Ulańska, Beata Pander, Hanna Romanowicz-Makowska. 1999. Poziom antygenów inhibitora aktywatorów plazminogenu typu - 1 (PAI-1) oraz polimorfizm 4G/5G regionu promotorowego jego genu u pacjentów z rakiem jelita grubego. INTER-HEMOSTAZA, Molekularne i kliniczne aspekty zaburzeń hemostazy, Łódź.
3. **Beata Smolarz**, Janusz Błasiak, Hanna Romanowicz-Makowska, Andrzej Kulig, Beata Pander, Joanna Ulańska, Adam Dziki, Marek Zadrozny, Jacek Pytel. 2000. Łódź Poziom inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) oraz polimorfizmy regionu promotorowego jego genu u chorych na raka sutka i jelita grubego. INTER-HEMOSTAZA. Molekularne i kliniczne aspekty zaburzeń hemostazy, Łódź.

4. **Beata Smolarz**, Katarzyna Smolarczyk, Janusz Błasiak, Hanna Romanowicz-Makowska, Tomasz Pertyński. 2000. Polimorfizmy regionu promotorowego genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) u chorych na raka trzonu macicy. INTER-HEMOSTAZA Molekularne i kliniczne aspekty zaburzeń hemostazy, Łódź.
5. **Beata Smolarz**, Janusz Błasiak, Hanna Romanowicz-Makowska, Marek Zadrożny, Andrzej Kulig, Beata Pander, Joanna Ułańska, Adam Dziki, Jacek Pytel. 2000. 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) gene in patients with breast and colorectal cancer. Tytuł całości: W: 18th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology Birmingham, Wielka Brytania.
6. **Beata Smolarz**, Janusz Błasiak, Hanna Romanowicz-Makowska, Andrzej Kulig, Beata Pander, Joanna Ułańska, Adam Dziki. 2000. Polimorfizmy 4G/5G i G/A regionu promotorowego genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) u chorych na raka jelita grubego. XXXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Poznań.
7. **Beata Smolarz**, Hanna Romanowicz-Makowska, Tomasz Pertyński. 2001. G/A polymorphism in the promoter of the plasminogen inhibitor 1 (PAI-1) gene in subjects with breast cancer. Tytuł całości: W: 1st Congress of the World Society for Breast Health and VIth National Congress of the Turkish Senologic Society Istanbul, Turcja.
8. **Beata Smolarz**, Hanna Romanowicz-Makowska, Andrzej Kulig. 2001. Polimorfizm 1334G/A genu inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) u chorych na raka jelita grubego. Tytuł całości: W: XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Toruń.
9. Janusz Błasiak, Karolina Przybyłowska, Katarzyna Smolarczyk, **Beata Smolarz**, Andrzej Kulig, Hanna Romanowicz-Makowska, Adam Dziki, Joanna Ułańska, Beata Pander. 2001. Znaczenie polimorfizmu C/T genu urokinazowego aktywatora

plazminogenu (uPA) dla występowania progresji w nowotworach jelita grubego.
Tytuł całości: W: XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Toruń

10. Leokadia Bąk-Romaniszyn, Izabela Płaneta Małecka, Hanna Romanowicz-Makowska, **Beata Smolarz**, Elżbieta Kozłowska, Andrzej Kulig. 2002. Effect of the infection with *Helicobacter pylori* CagA-positive strains on intensification of gastric mucosa histological changes. World Congress of Gastroenterology, Bangkok, Tajlandia.
11. Leokadia Bąk-Romaniszyn, Izabela Płaneta-Małecka, **Beata Smolarz**, Elżbieta Kozłowska, Hanna Romanowicz-Makowska, Andrzej Kulig. 2002. Ocena genotypu szczepów *Helicobacter pylori* izolowanych od dzieci regionu łódzkiego Tytuł całości: W: II Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Bydgoszcz.
12. Krzysztof Szyłło, Hanna Romanowicz-Makowska, **Beata Smolarz**, Andrzej Kulig. 2003. Analysis 5A/6A promotor polymorphism of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in women with ovarian cancer. XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Bydgoszcz.
13. Hanna Romanowicz-Makowska, **Beata Smolarz**, Marek Zadrozny, Andrzej Kulig, Tomasz Stetkiewicz, Tomasz Pertyński. 2003. Amplification of HER2/neu (c-ERBB-2) gene in women with breast cancer. 2nd Congress of the World Society of Breast Health. Budapeszt, Węgry.
14. **Beata Smolarz**, Hanna Romanowicz-Makowska, Tomasz Stetkiewicz, Elżbieta Kozłowska, Tomasz Pertyński. 2003. Analysis of apoptosis in breast cancer – genetics studies. 2nd Congress of the World Society of Breast Health. Budapeszt, Węgry.
15. Hanna Romanowicz-Makowska, **Beata Smolarz**, Andrzej Kulig. 2005. „Genetics analysis of apoptosis and BRCA1 mutations in patients from family with hereditary breast cancer”. 12th World Congress on Human Reproduction, Wenecja, Włochy.
16. Krzysztof Szyłło, **Beata Smolarz**, Hanna Romanowicz-Makowska, Bartosz Kulig, Jarosław Lewy, Tomasz Pertyński, Andrzej Kulig.

2006. CYP17 and CYP19 gene polymorphism in endometrial cancer patients
Tytuł całości: W: XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Kuala Lumpur, Malezja.

17. **Beata Smolarz**, Hanna Romanowicz-Makowska, Renata Wojnarowska, Ewa Małecka Panas, Andrzej Kulig. 2007. The significance of polymorphism of interleukin 1 (IL-1) and interleukin 6 (IL-6) gene in colorectal cancer. European Society of Surgery 11th Annual Conference, Kraków.
18. Hanna Romanowicz-Makowska, **Beata Smolarz**, Ewa Forma, Magdalena Bryś, Wanda M. Krajewska. 2012. Concentration of cadmium in Polish women with sporadic breast cancer. Cadmium Symposium, Sassari, Włochy.
19. Góralczyk Bożena, **Smolarz Beata**, Romanowicz Hanna, Szyłło Krzysztof. 2012. Role of VEGF gene single nucleotide polymorphisms in endometriosis. 1st European Congress on Endometriosis. Siena, Włochy.
20. **Beata Smolarz**, Jan Wilczyński, Dorota Nowakowska. 2013. 135G>C polymorphism of RAD51 DNA repair gene and Human Cytomegalovirus (HCMV) infection in Poland. 8th European Conference of the European Society for Infectious Diseases in Obstetrics & Gynaecology (ESIDOG), Londyn, Wielka Brytania.

dr n. biol. Beata Smolarz