

dr n. med. Hanna Romanowicz
Zakład Patomorfologii Klinicznej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

AUTOREFERAT

1. Przebieg pracy zawodowej

Urodziłam się 29 czerwca 1955 r. w Głownie. Studia rozpoczęłam w 1977 r. na Wydziale Lekarskim Łódzkiej Akademii Medycznej. W 1982 r. zostałam absolwentką tej uczelni.

Po studiach swoją pierwszą pracę podjęłam w miejscu zamieszkania, w szpitalu miejskim w Głownie, gdzie pracowałam na stanowisku młodszego asystenta w Oddziale Internistycznym, równoległe odbywając staż podyplomowy. Jednak po stażu zdecydowałam przenieść się do Łódzkiej Akademii Medycznej, gdzie rozpoczęłam pracę w Katedrze Patologii. Najpierw w Pracowni Hemostazy i Zaburzeń Krzepnięcia Krwi kierowanej przez Panią dr hab. n. med. Lubę Judkiewicz, a ostatecznie, od 1 stycznia 1986 r. w Zakładzie Patomorfologii Katedry Patologii, której szefem był prof. dr hab. n. med. Zenon Torzecki.

W Zakładzie Patomorfologii Akademii Medycznej pracowałam do dnia 30 września 1994 r. Od 1 października 1994 roku przeniosłam się do Zakładu Patomorfologii Szpitala Pomnika Centrum Zdrowia Matki Polki, gdzie do maja 2012 r. pracowałam na stanowisku starszego asystenta oraz adiunkta. W chwili obecnej jestem kierownikiem Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.

Specjalizację I st. z dziedziny patomorfologii uzyskałam w 1988 r, II st. w 1996 r.

2. Osiągnięcia naukowe

Mój dorobek naukowy obejmuje 127 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 – 52
 - b) w czasopismach bez impact factor – 78

2. Opisy przypadków w czasopiśmie z impact factor – 1
3. Prace poglądowe w czasopismach bez impact factor – 8
4. Liczba streszczeń
 - a) ze zjazdów międzynarodowych – 21
 - b) ze zjazdów krajowych – 22
5. Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism
 - a) posiadających impact factor - 1

Sumaryczny IF moich publikacji wynosi 46.525 i osiąga wartość 1080 punktów w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, liczba cytowań wynosi 109 (wg Web of Science), a indeks Hirscha – 6

Jestem pierwszym autorem 38 prac naukowych o łącznym IF 7,235 co osiąga wartość 346 punktów w punktacji Ministerstwa, w tym:

- Prac oryginalnych z impact factor – 15
- Prac oryginalnych bez impact factor – 22
- Prac poglądowych bez impact factor – 1

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 12 prac dotyczących znaczenia mutacji i polimorfizmów genetycznych w obrębie genów mechanizmów naprawy DNA w patogenezie raka piersi.**

1: **Romanowicz-Makowska H, Bryś M, Forma E, Maciejczyk R, Połać I, Samulak D, Michalska M, Smolarz B. (2012)** Single nucleotide polymorphism (SNP) Thr241Met in the XRCC3 gene and breast cancer risk in Polish women. *Pol J Pathol.* 63(2):121-5.

2: **Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Zadrozny M, Westfal B, Baszczyński J, Kokołaszewski G, Burzyński M, Połać I, Sporny S. (2012)** The association between polymorphisms of the RAD51-G135C, XRCC2-Arg188His and XRCC3-Thr241Met genes and clinico-pathologic features in breast cancer in Poland. *Eur J Gynaecol Oncol.* 33(2):145-50.

- 3: **Romanowicz-Makowska H**, Smolarz B, Zadrozny M, Westfal B, Baszczyński J, Polac I, Sporny S. (2011) Single nucleotide polymorphisms in the homologous recombination repair genes and breast cancer risk in Polish women. *Tohoku J Exp Med.* 224(3):201-8.
- 4: **Romanowicz H**, Smolarz B, Baszczyński J, Zadrożny M, Kulig A, Góralczyk B, Połać I, Pertyński T. (2011) The single nucleotide polymorphism (SNP) in DNA repair genes by homologous recombination (XRCC2 and RAD51) and the risk of sporadic breast cancer in Poland. *Przegląd Menopauzalny* 1: 10–14
5. **Romanowicz H**, Smolarz B, Baszczyński J, Zadrożny M, Kulig A.(2010) Genetics polymorphism in DNA repair genes by base excision repair pathway (XRCC1) and homologous recombination (XRCC2 and RAD51) and the risk of breast carcinoma in the Polish population. *Pol J Pathol.* 61(4):206-12.
- 6: **Romanowicz H**, Smolarz B, Sobczuk A, Pertyński T. (2008) The significance of G/C polymorphism of the RAD51 gene in postmenopausal women with breast cancer. *Przegląd Menopauzalny.* 1, 38-41
- 7: **Romanowicz-Makowska H**, Smolarz B, Makowski M, Połać I, Pertyński T. (2008) Ser326Cys polymorphism in DNA repair genes hOGG1 in breast cancer women. *Pol J Pathol.* 59(4):201-4.
- 8: Bryś M, Nowacka-Zawisza M, **Romanowicz-Makowska H**, Zadrozny M, Kulig A, Krajewska WM. (2007) Loss of heterozygosity in the RAD54B region is not predictive for breast carcinomas. *Pol J Pathol.* 58(1):3-6.
9. **Romanowicz-Makowska H**, Smolarz B, Zadrozny M, Kulig A. (2006) Analysis of RAD51 polymorphism and BRCA1 mutations in Polish women with breast cancer. *Exp Oncol.* 28(2):156-9.
- 10: Nowacka-Zawisza M, Bryś M, **Romanowicz-Makowska H**, Zadrozny M, Kulig A, Krajewska WM. (2006) Loss of heterozygosity and microsatellite instability at RAD52 and RAD54 loci in breast cancer. *Pol J Pathol.* 57(2):83-9.
- 11: **Romanowicz-Makowska H.**, Smolarz B., Kulig A. (2005) Germline BRCA1 mutations and G/C polymorphism in the 5'-untranslated region of the RAD51 gene in Polish women with breast cancer. *Pol J Pathol* 4, 161-165.

Celem mojej pracy było:

1. Poszukiwanie wariantów genetycznych (mutacji i polimorfizmów) w obrębie genów uczestniczących w głównych szlakach naprawy uszkodzeń DNA, które mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka powstawania raka piersi u kobiet w Polsce.
2. Porównanie roli mechanizmów naprawy DNA w procesie transformacji nowotworowej oraz wyodrębnienie najistotniejszego z nich, w aspekcie rozwoju raka piersi u polskich kobiet.
3. Ocena znaczenia otrzymanych wyników badań jako nowych czynników ryzyka raka piersi u kobiet w Polsce

Prezentowane badania dotyczyły genów czterech głównych mechanizmów naprawy DNA:

- 1] przez wycinanie zasad - BER,
- 2] przez wycinanie nukleotydów -NER,
- 3] błędnie sparowanych zasad azotowych – MMR oraz
- 4] rekombinacji homologicznej - HRR w raku piersi.

Wyniki prac pozwoliły mi na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Utrata heterozygotyczności (LOH) w obszarze chromosomu 12p12.2-p13, obejmującego gen *RAD52* oraz 1p32 obejmującego gen *RAD54* , wpływa na powstawanie zaburzeń w naprawie DNA poprzez rekombinację homologiczną (HRR) co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powstawania raka piersi.
2. Niestabilność mikrosatelitarna w genach *RAD52/RAD54/54B*, uczestniczących w systemie naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną (HRR) może być związana z procesem nowotworzenia w piersi
3. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) genów naprawy podwójnych pęknięć DNA przez rekombinację homologiczną *RAD51*, *XRCC2* i *XRCC3* mogą mieć związek z procesem transformacji nowotworowej w piersi.
4. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) genów (*hOGG1*, *XRCC1*, *XPD*, *hMSH2* oraz *ERCC4/XPF*) uczestniczących w naprawie DNA na drodze BER, NER, MMR nie

wywołują zaburzeń w funkcjonowaniu tych mechanizmów a co za tym idzie mogą nie być związane z transformacją nowotworową w piersi.

5. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na to, że mutacje i polimorfizmy w genach systemu naprawy podwójnych pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) *RAD51*, *RAD52*, *RAD54*, *BRCA1*, *XRCC2* i *XRCC3* wydają się być szczególnie istotne dla rozwoju raka piersi w badanej populacji kobiet łódzkich.

Podsumowując, wyniki moich badań, wskazują, że największe zmiany, które mogą prowadzić do rozwoju raka piersi zachodzą w genach należących do szlaku naprawy HRR, który naprawia pęknięcia dwuniciowe (DSB). Są to uszkodzenia szczególnie niebezpieczne dla komórki. Ze względu na mnogość egzo- i endogennych czynników powodujących powstawanie DSB efektywność ich naprawy ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórki i zapobiega fragmentacji DNA, translokacji chromosomów i ich delecji.

Wyniki moich prac wskazują, że warianty genetyczne (polimorfizmy i mutacje) w obrębie przebadanych genów systemu naprawy DNA mogą stanowić grupę nowych czynników ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet w Polsce.

3. Szkolenie specjalistyczne i działalność naukowo-badawcza

Od trzeciego roku do końca studiów aktywnie uczestniczyłam w pracy badawczej studenckiego koła naukowego w zakresie położnictwa i ginekologii, któremu patronował wówczas dr n. med. Jan Wilczyński.

W 1992 r. nawiązałam współpracę naukową z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, (kierownik prof.dr hab.n.med. Adam Dziki), dotyczącą problemów chorób przewlekłych oraz nowotworowych jelita grubego. Efektem współpracy była moja praca doktorska pt. „Rola gastryny w rozwoju raka gruczołowego jelita grubego”, którą obroniłam w czerwcu 1994 r pracując jeszcze w Zakładzie Patomorfologii Akademii Medycznej w Łodzi. Jej promotorem był dr hab.n.med. Wielisław Papież. W czasie 11 lat pracy w uczelni prowadziłam działalność dydaktyczną, najpierw w Pracowni Hemostazy i Zaburzeń Krzepnięcia Krwi a następnie w Zakładzie Patomorfologii, dla studentów trzeciego i czwartego roku Wydziału Lekarskiego.

W krótkim czasie po przeniesieniu się do Zakładu Patomorfologii Centrum Zdrowia Matki Polki rozpoczęłam współpracę naukową z Katedrą Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego

kierowaną przez Panią Prof. 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 czasopiśmie zagranicznych ale także krajowych oraz przedstawiane na licznych zjazdach zagranicznych i krajowych. Współpraca z Katedrą Cytobiochemii podjęta 15 lat temu trwa do dziś.

Szczególnie intensywnym celem naszych wspólnych badań stało się zagadnienie receptora androgenowego, który pełni kluczową rolę zarówno w różnicowaniu płciowym w okresie płodowym, jak i w dojrzewaniu oraz podjęciu funkcji rozrodczych w wieku dorosłym. Ponadto AR bierze udział w patogenezie nowotworów. W związku z tym odkrycia w zakresie budowy genu AR i jego mutacji mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób zależnych od funkcji AR. Wyniki, które uzyskaliśmy w trakcie badań stały się m. in. tematem kilku prac doktorskich i jednej rozprawy habilitacyjnej.

W 2004 r. razem z Panią Prof. 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 kierownikiem 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 realizacja 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 została przeze mnie przedstawiona w formie wykładu na 12th World Congress on Human Reproduction, który odbył się w 2005 r. w Wenecji. Prezentacja cieszyła się dużym zainteresowaniem. Poza tym wyniki zostały zaprezentowane na międzynarodowych sympozjach takich jak: Familial Cancer, w Madrycie w 2004 r., 11th World Congress on The Menopause, Buenos Aires w 2005 r oraz XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, w Kuala Lumpur w 2006 r.

W 1999 r. rozpoczęłam wspólne badania naukowe z Katedrą Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego kierowanej przez doc. Janusza Błasiaka. Działalność badawcza skupiała się przede wszystkim na poszukiwaniu markerów genetycznych raka piersi i nowotworów narządu rodnych kobiet.

W ramach współpracy z Katedrą Genetyki Molekularnej, w 2000 r. powstały też dwa projekty naukowe finansowane przez KBN, w których byłam głównym 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 ówczesny 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, jednego z czołowych tematów pojawiających się wówczas w światowej prasie naukowej.

W naszych badaniach skupialiśmy się głównie na ustaleniu związku pomiędzy aktywnością telomerazy w endometrium i wczesną fazą nowotworów złośliwych tego narządu.

Oprócz badania aktywności telomerazy w endometrium określiliśmy zdolność do hamowania aktywności telomerazy w komórkach raka endometrium przez selenoplatynę, $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{SO}_3)$, będącą pochodną szeroko stosowanego leku przeciwnowotworowego *cis*-diaminodichloroplatyny. Dla oceny aktywności telomerazy zastosowaliśmy nowatorską metodę amplifikacji powtórzeń telomerowych (TRAP). Uzyskane wyniki wskazywały na specyficzne hamowanie telomerazy przez selenoplatynę i były jednymi z niewielu wskazujących na możliwość takiego działania leków przeciwnowotworowych. Były one zatem bez problemu publikowane w znaczących czasopismach zagranicznych.

W związku z tym, że tematyka transformacji nowotworowej piersi oraz narządu rodnych kobiet od wielu lat jest mi bardzo bliska zostałam jednym z głównych wykonawców dwóch następnych projektów badawczych KBN pt

"Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne apoptozy i czynników genetycznych regulujących ten proces dla rozwoju raka piersi",

którego kierownikiem była dr n. biol. Beata Smolarz oraz

„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 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 odnowiłam 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.

Przedstawiona powyżej działalność naukowa byłaby w dużym stopniu ograniczona gdybym w 2000 r. nie przyczyniła się do powstania Pracowni Biologii Molekularnej na terenie Zakładu Patomorfologii Klinicznej ICZMP. Pracownia została wyposażona w bardzo nowoczesny wówczas sprzęt do analiz genetycznych uzyskany ze środków projektów badawczych KBN, których byłam głównym wykonawcą lub kierownikiem. Część wyposażenia uzyskano także dzięki zawarciu współpracy naukowej z I Kliniką Pediatrii ICZMP pod kierownictwem Pani prof.dr hab.n.med. Izabeli Płanety-Mateckiej. 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 w 2002 r.

W latach 2000-2003 brałam udział w badaniach prowadzonych w ramach grantu amerykańskiego koordynowanego w kraju przez Panią Profesor Neonilę Szeszenie-Dąbrowską kierownika Zakładu Epidemiologii Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. Badania epidemiologiczne obejmowały raka piersi, jajnika i trzonu macicy. Były one prowadzone we

współpracy z renomowanymi ośrodkami ze Stanów Zjednoczonych m.in. **National Cancer Institute, National Institutes of Health, DHHS, Bethesda.**

Przez blisko 5 lat (w latach 1995-2000 r) prowadziłam na terenie naszego Zakładu Patomorfologii Klinicznej, spotkania naukowo-konsultacyjne, pod patronatem prof. dr hab.n.med. Pawła P. Liberskiego, z zespołem Kliniki Neurochirurgii ICZMP.

Od 2002 r. uczestniczyłam aktywnie w warsztatach organizowanych przez Regionalny Punkt Kontaktowy Piątego Programu Ramowego Badań, Rozwoju Technicznego i Prezentacji Unii Europejskiej przy Fundacji Rozwoju Przedsiębiorczości w Łodzi. Zakres tematyczny warsztatów obejmował zasady planowania europejskiego projektu badawczego, praktyczne uwagi dotyczące przygotowania wniosku, zasady finansowania projektów oraz ochronę własności intelektualnej. W wyniku odbytych zajęć uzyskałam certyfikat o uczestnictwie i zapoznaniu się z normami i zasadami wnioskowania o grant europejski wystawiony przez Prezesa Zarządu Fundacji Rozwoju i Przedsiębiorczości w Łodzi dr Ewę Sadowską-Kowalską.

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 oraz zapoznałam się ze szczegółową organizacją Onkologicznych Poradni Genetycznych prowadzonych przez zespół prof. Jana Lubińskiego. Zostałam wówczas zaproszona do udziału w międzynarodowych konferencjach organizowanych przez Centrum Nowotworów Dziedzicznych w Zegrzu w 2003r. i Strykowie w 2005r. Ośrodek prof.dr hab.n.med. Jana Lubińskiego jest czołową placówką badawczą zajmującą się tą tematyką w naszym kraju. Szkolenia te umożliwiły mi otwarcie i poprowadzenie, w latach 2004-2007, 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 Szyłłę oraz Kliniką Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi dr hab.n.med. Marka Zadrożnego. Wynikiem wspólnych badań są opublikowane liczne prace naukowe dotyczące transformacji nowotworowej piersi i narządu rodnych kobiet.

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. nawiązałam współpracę z Katedrą Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego, w ramach której zostałam koordynatorem 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, a jego zakończenie nastąpi w II kwartale przyszłego roku.

Jako koordynator jestem odpowiedzialna za część projektu prowadzoną na terenie Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki oraz w Klinice Chemioterapii Uniwersytetu Medycznego 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 ciągu ostatnich kilku lat moim głównym tematem zainteresowań badawczych, zainspirowanych zresztą przez Pana Profesora Janusz Błasiaka z Uniwersytetu Łódzkiego, 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. W czerwcu 2012 r do Narodowego Centrum Nauki w Krakowie złożyłam wniosek o finansowanie projektu badawczego z zakresu badań podstawowych – OPUS pt: Rola polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną i niehomologiczną dla ryzyka potrójnie ujemnego raka piersi u kobiet w Polsce.

W toku mojej pracy badawczej pełniłam także rolę opiekuna naukowego prac doktorskich. W chwili obecnej jestem opiekunem naukowym czterech doktoratów. Promotorem trzech z nich jest prof. Marek Zadrożny z Kliniki Chirurgii Onkologicznej

i Chorób Piersi Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, promotorem jednego prof. Janusz Wendorff z Kliniki Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.

W przypadku dwóch prac doktorskich do Narodowego Centrum Nauki w Krakowie zostały złożone wnioski:

Wniosek o finansowanie projektu badawczego z zakresu badań podstawowych - PRELUDIUM Tytuł: Znaczenie kliniczne polimorfizmu pojedynczych nukleotydów C3435T genu oporności wielolekowej typu 1 (MDR1) w padaczkę lekoopornej. Kierownik: lek. med. Dominik Marcin Skalski Opiekun naukowy dr Hanna Romanowicz

Wniosek o finansowanie projektu badawczego z zakresu badań podstawowych - PRELUDIUM Tytuł: Ocena ekspresji receptora androgenowego i korelacja z wybranymi parametrami kliniczno-patologicznymi u chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi Kierownik: lek. med. Monika Ryś-Bednarska Opiekun naukowy dr Hanna Romanowicz

4. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

- 1 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. **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. **Główny wykonawca**
- 3 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. **Główny wykonawca**
- 4 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. **Główny wykonawca**
- 5 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) **Główny wykonawca**
- 6 „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. **Koordynator w projekcie.**

7. 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.**
8. 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. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. Sławomir Jędrzejczyk, Tomasz Pertyński, Andrzej Kunert, Grzegorz Stachowiak, **Hanna Romanowicz-Makowska**. 1998. Usefulness of color Doppler sonography in the evaluation of pathological changes of the endometrium in the postmenopausal period. 13th Congress of the European Association of Gynaecologists and Obstetricians (EAGO). Jerusalem, Israel.
2. Krzysztof Szyłło, Magdalena Bryś, **Hanna Romanowicz-Makowska**, Zbigniew Dobrowolski, Izabela Masłowska, Wanda Krajewska. 1999. Estimation of expression of steroid receptors genes in endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal patients treated with estriol vaginal application. II Sympozjum "Nauki Podstawowe w Ginekologii", Lublin-Puławy.
3. 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.

4. Beata Smolarz, Janusz Błasiak, Adam Dziki, Andrzej Kulig, J. Ułańska, 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.
5. Beata Smolarz, Janusz Błasiak, Hanna **Romanowicz-Makowska**, Andrzej Kulig, Beata Pander, Joanna Ułańska, Adam Dziki, Marek Zadrożny, 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.
6. 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.
7. 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, UK
8. 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.
9. 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, Turkey

10. 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
11. 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
12. Karolina Przybyłowska, Katarzyna Smolarczyk, Andrzej Kulig, Hanna **Romanowicz-Makowska**, Adam Dziki, Joanna Ułańska, Beata Pander, Janusz Błasiak. 2001. Urokinazowy aktywator plazminogenu (UPA) oraz polimorfizmy jego genu w nowotworach jelita grubego. INTER-HEMOSTAZA, Molekularne i kliniczne aspekty zaburzeń hemostazy, Łódź
13. 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.
14. Janusz Błasiak, Joanna Kowalik, **Hanna Romanowicz-Makowska**, Tomasz Pertyński. 2002: Inhibition of telomerase activity in cancer cells by a platinum-based drug. Genetyka w medycynie : III Zjazd Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka Poznań
15. 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.

16. 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.
17. **Hanna Romanowicz-Makowska**, Beata Smolarz, Marek Zadrożny, 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.
18. 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. Budapest, Węgry.
19. 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 Malaysia
20. 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.
21. **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.

5. Działalność organizacyjna

Jestem wieloletnim członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów.

Byłam także razem z Panem Profesorem Tomaszem Pertyńskim współtwórcą Polskiego Towarzystwa Senologicznego założonego w 2002 r. Miałam zaszczyt piastować funkcję wiceprezesa tego Towarzystwa.

6. Nagrody i wyróżnienia

2003 r - Nagroda Dyrektora Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki prof. dr hab. n. med. Przemysława Oszukowskiego.

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

dr n. med. Hanna Romanowicz