Białystok. 25.05.2017r.

Prof. zw. dr hab. n. med. Wojciech Sobaniec
Emerytowany Kierownik Kliniki
Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OCENA

dorobku naukowego, działalności zawodowej i dydaktycznej oraz rozprawy habilitacyjnej p.t. „Aspekty kliniczne i laboratoryjne ukierunkowanego molekularnie leczenia pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z zastosowaniem inhibitora szlaku mTOR"

dr n. med. Joanny Trelińskiej

Niniejszą opinię przedstawiam w oparciu o stosowne materiały, które przekazano mi z Dziekanatu Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Dane osobowe i działalność organizacyjna

Dr med. Joanna Trelińska Jest wychowankiem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi, którą ukończyła w 1992 roku. Dalszy Jej rozwój zawodowy i naukowy związany jest z tą uczelnią, w której od początku do chwili obecnej poświęciła się pracy na rzecz pacjentów wieku rozwojowego.

Dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie pediatrii uzyskała w roku 2001, natomiast specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej w 2005 roku.

W roku 2001 uzyskała stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem) na podstawie rozprawy zatytułowanej „Ocena powikłań infekcyjnych w przebiegu leczenia choroby nowotworowej u dzieci z uwzględnieniem diagnostycznej roli białka C-reaktywnego i prokalcytoniny".

Pracę zawodową i zatrudnienie od początku do chwili obecnej nieprzerwanie realizuje w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Katedry Pediatrii UM w Łodzi. Jako asystent, adiunkt, wreszcie od 2015 roku starszy wykładowca. Od 2010 roku pełni funkcję Kierownika Poradni Onkohematologicznej dla Dzieci.

Należy więc podkreślić, że Pani Doktor całą swoją dotychczasową działalność poświęciła dzieciom ze schorzeniami onkologicznymi. Problematyka ta dominuje również w poczynaniach naukowych.

Ocena dorobku dydaktycznego, współpracy naukowej i popularyzacji nauki

Pani Joanna Trelińska prowadzi od 1994 roku do chwili obecnej zajęcia dydaktyczne, w zakresie ćwiczeń i seminariów z pediatrii, onkologii i hematologii dla studentów IV, V i VI roku, zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Uczestniczyła również w przygotowaniach pytań testowych na egzamin dyplomowy z pediatrii.

Wykłada na kursach specjalistycznych organizowanych przez CMKP do specjalizacji z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej oraz ratownictwa medycznego.

Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pediatrii od roku 2004 do chwili obecnej, a Jej podopieczni byli wielokrotnie nagradzani na Studenckich Konferencjach Naukowych.

Była kierownikiem specjalizacji z zakresu pediatrii - 3 podopiecznych, a z onkologii i hematologii dziecięcej - 2 podopiecznych.

Przedstawione fakty wskazują na znaczące zaangażowanie organizacyjne, dydaktyczne i zawodowe habilitantki, co znalazło odbicie w dotychczasowych osiągnięciach.

Od początku pracy w uczelni, aktywnie uczestniczy w działalności licznych towarzystw naukowych m.in. Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej i Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej.

Habilitantka brała udział w licznych kursach w ośrodkach naukowych i akademickich: trzykrotnie w stażach specjalizacyjnych z zakresu onkologii dziecięcej oraz przeszczepiania komórek krwiotwórczych (Warszawa, Wrocław), a także kilkunastu kursach (lata 2002 – 2016) obejmujących tematykę onkologii i hematologii dziecięcej ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów neuroblastoma.

Z innych osiągnięć, należy podkreślić fakt koordynowania lokalnych Programów Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej i Złośliwych Guzów Zarodkowych o Lokalizacji Pozamózgowej, a także udział w działalności Fundacji na rzecz dzieci z chorobami nowotworowymi. Przedstawione fakty niezbicie wskazują na wyjątkową aktywność dydaktyczną i zawodową habilitantki, co znalazło odbicie w dotychczasowych osiągnięciach oraz autorytecie ugruntowanym w środowisku zawodowym.

Ocena dorobku naukowego

Przedstawiony do oceny dorobek naukowy obejmuje 32 opublikowane prace naukowe przy czym 18 z nich zostało wydane w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych.

Z tego na dysertację habilitacyjną składa się 5 monotematycznych publikacji oryginalnych o wartości 135 punktów MNiSW i współczynniku IF=13,077, w których co należy podkreślić, habilitantka jest pierwszym autorem i głównym realizatorem badań.

Pozostały dorobek stanowią publikacje w większości wydane po doktoracie i wynoszący 23 prace oryginalne (365pkt. MNiSW, IF=37.985), 9 kazuistycznych (89pkt. MNiSW, IF=4,016) i dwie poglądowe (8pkt. MNiSW).

Ostatecznie łączna punktacja prac przedstawia się następująco: suma punktów MNiSW wynosi 597pkt., IF=55,075, w tym 15,675 punktów przypada na prace oryginalne, w których habilitantka występuje jako pierwszy autor. W połowie publikacji dr n.med. Joanna Trelińska jest pierwszym lub drugim autorem. Powołując się na dane JSJ Web of Science Core Collecion, łączna liczba cytowań wynosi 200, Index Hirscha 4, natomiast według analizy Scopus liczba cytowań wynosi 245, Indeks Hirscha 5. Stanowi to imponujący dorobek naukowy upoważniający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Jednocześnie autorka bardzo aktywnie uczestniczyła w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, na których była autorem 105 wystąpień.

Analiza dorobku habilitantki upoważnia do stwierdzenia, że głównym kierunkiem zainteresowań i badań były schorzenia nowotworowe pacjentów wieku rozwojowego, w tym m.in. powikłania leczenia onkologicznego. Dały temu początek tezy rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Ocena powikłań infekcyjnych w przebiegu leczenia choroby nowotworowej u dzieci z uwzględnieniem diagnostycznej roli białka C-reaktywnego i prokalcytoniny".

Na początku działalności naukowej habilitantka była współautorem doniesień w Medycynie Wieku Rozwojowego 1998, dotyczących częstości występowania zaburzeń czynności wątroby w przebiegu leczenia białaczek i chłoniaków.

Jak wykazała Pani Doktor, istotnym problemem wśród powikłań chemioterapii były infekcje. Autorka podjęła się analizy częstości i rodzaju zakażeń u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w Jej ośrodku. Podsumowane to zostało rozprawą doktorską, a następnie kontynuowane odnośnie zmian profilu mikrobiologicznego oraz lekowrażliwości drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenia u dzieci w trakcie leczenia immunosupresyjnego.

W wyniku tego powstały dwie prace kazuistyczne, dotyczące analizy inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołem Nijmegen (Przegl. Pediatryczny 2007), czy analiza przebiegu rozsianej aspergiliozy w oun u pacjentki z zespołem Nijmegen w trakcie kuracji chłoniaka Hodgkina (Mikrobiologia Lekarska 2009).

Opublikowała również inną pracę kazuistyczną, dotycząca doświadczeń odnośnie wykorzystania bakteriofagów u pacjentów z ostrymi białaczkami (Onkologia Polska 2010).

Badanie znaczenia roli prokalcytoniny w przebiegu reakcji zapalnych (Praca Własna 2005-2007) zaowocowały publikacją poglądową (Przegl. Pediatryczny 2007) i stwierdzeniem wysokiego stężenia prokalcytoniny z hipofosfotenią w przebiegu zakażeń bakteryjnych u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych (Acta Haematologica Polonica 2008).

Powyższa analiza wskazuje niezbicie, że habilitantka wykazała się zarówno dobrym zmysłem badawczym, jak również potrafi wyciągać trafne wnioski kazuistyczne.

Następne zagadnienie będące w sferze badań habilitantki , to genetyka ostrej białaczki limfoblastycznej.

Należy zauważyć, że u podstaw szerokiej działalności w tym zakresie legły projekty naukowe, finansowane m.in. przez KBN i współpraca z innymi krajowymi ośrodkami badawczymi, gdzie habilitantka była liderem badań.

Jako kierownik projektu finansowanego przez KBN (Nr 4P04 E06019) prześledziła częstość występowania polimorfizmów genów kodujących czynnik martwicy nowotworów TNFα i TNFβ u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wykazała, że polimorfizm genów kodujących TNF wpływa na wyniki leczenia tych pacjentów.

Kontynuacją tych poczynań były projekty dotyczące polimorfizmu genu MDR1 (C345T) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Stworzyła międzyośrodkowy zespół badawczy, który wykazał wpływ polimorfizmu genu MDR1 na występowanie i przebieg kliniczny ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. O randze badań świadczy fakt, że ich wyniki zostały opublikowane w European Journal Haematology 2004 i miały liczne cytowania.

Rola polimorfizmu innych genów (IKZF1), syntetazy asparaginowej w przebiegu klinicznym, wpływie na wiek w chwili rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej, były z kolei tematem innych publikacji (Leukemia Lymphoma 2012, Leukemia 2012, Blood Cells Molecules and Disease 2013), w których habilitantka była liczącym się współautorem.

Kolejnym zagadnieniem w działalności naukowo-badawczej habilitantki było leczenie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. W ramach pracy własnej oraz współdziałania z innymi jednostkami badawczymi w Łodzi, oceniała skuteczność i toksyczność leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym remisję u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wykazała rolę zaburzeń mechanizmów naprawy DNA, stwierdzonych podczas leczenia metotreksatem i merkaptopuryną (Mutation Research 2012). Wreszcie wspólnie z pracownikami Zakładu Dydaktyki Chemii Uniwersytetu Łódzkiego opracowała i wdrożyła

nową metodę oznaczania merkaptopuryny w moczu z wykorzystaniem HPLC. Pozwala to monitorować leczenie podtrzymujace remisję w białaczkach u dzieci (Bioanalysis 2013).

W sferze zainteresowań badawczych habilitantki były również inne choroby nowotworowe u dzieci. Przyczyniło się do tego stworzenie ogólnopolskiego programu badawczo-naukowego, finansowanego przez KBN w latach 2003-2005, dotyczącego leczenia złośliwych guzów zarodkowych pozamózgowych u dzieci z analizą guzów sznurów płciowych u dzieci. Wyniki tych badań znalazły odzwierciedlenie w publikacjach w Medycynie Wieku Rozwojowego 2005, 2006 i 2011.

Powyższe dane, wybrane i przedstawione przez recenzenta, omawiające najważniejsze, inne niż habilitacja kierunki zainteresowań, wskazują niezbicie na dwa istotne elementy – imponujący, systematycznie narastający, ukierunkowany dorobek naukowy, wyraźnie powiększony, głównie po doktoracie. Także jego wyraźną wartość merytoryczną, czego wyrazem jest m.in. publikacja dorobku w czasopismach posiadających IF.

Ocena pracy habilitacyjnej

Na dorobek rozprawy habilitacyjnej, zgłoszonej przez autorkę jako osiągnięcie, składa się cykl pięciu prac monotematycznych, dotyczących stwardnienia guzowatego u dzieci. Wszystkie te publikacje zostały wydane po angielsku w renomowanych, impaktowanych czasopismach medycznych w ostatnich dwóch latach. Przełożyło się to na wysoki Impact Factor (13,077) oraz liczne cytowania osiągnięć autorki w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym

Hipotezy i zamierzenia badawcze zostały trafnie ujęte w tytule rozprawy: „Aspekty kliniczne i laboratoryjne ukierunkowanego molekularnie leczenia pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z zastosowaniem inhibitora mTOR".

Dorobek habilitacyjny autorka uzyskała w oparciu o zebranie i przebadanie najliczniejszej grupy dzieci dotychczas zgromadzonych w jednym ośrodku na świecie.

Stwardnienie guzowate stanowi wielonarządową chorobę uwarunkowaną genetycznie, która manifestuje się tworzeniem łagodnych guzów o charakterze hamartoma w licznych narządach (m.in. mózgu). Największe ryzyko powikłań związane jest z występowaniem guzów mózgu (gwiaździaków podwyściółkowych, olbrzymiokomórkowych – SEGA). Zamiany te występują najczęściej w układzie komorowym, w pobliżu otworu Monro, mogą prowadzić do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomorowego i zagrożenia życia dziecka. Do niedawna jedyną metodą leczenia był zabieg neurochirurgiczny, związany z licznymi powikłaniami.

Aktualnie wiadomo, że u podstaw choroby leżą zaburzenia jednego z dwu genów TSC1 i TSC2, kodujących białą hemartynę-tuberynę, wchodzących w skład kompleksu mTOR (mammalian target of rapamycin), co jest odpowiedzialne za stałą aktywację szlaku mTOR.

Badania kliniczne udowodniły skuteczność inhibitora szlaku mTOR (pochodnej rapamycyny) o nazwie ewerolinus w leczeniu tego schorzenia.

Rejestracja preparatu w Polsce spowodowała potrzebę stworzenia ośrodka onkologicznego dla dzieci ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA, celem leczenia i zebrania własnych doświadczeń w tym zakresie. Zadania tego podjęła się habilitantka, nawiązując jednocześnie współpracę z Kliniką Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie, kierowaną przez Prof. Sergiusza Jóźwiaka. Wielką zasługą Pani Doktor było powołanie i ułożenie owocnej współpracy wielodyscyplinarnego zespołu (neuropediatria, neurochirurg, onkolog dziecięcy, radiolog), który stawiał rozpoznania i kwalifikował dzieci do leczenia celowanego inhibitorami szlaku mTOR.

Dynamikę odpowiedzi na leczenie i czynniki mające wpływ na stopień redukcji guza SEGA habilitantka opisała w publikacji przedstawionej w Pediatric Blood and Cancer 2015 (pozycja nr 1). Wykazano największy stopień redukcji guza w ciągu pierwszych trzech miesięcy terapii, w kolejnych trzech miesiącach efekty były mniejsze ale dalej istotne. Zastanawiającym był również fakt, że efekty te były osiągnięte niezależnie od wartości stężenia leku we krwi. Jedynym czynnikiem mającym wpływ na stopień odpowiedzi na leczenie była liczba leków przeciwpadaczkowych stosowanych u dzieci. Bowiem dzieci z padaczką lekooporną, przyjmujące dwa lub więcej leków, gorzej reagowały na terapią ewerolinusem.

Kolejna praca (Anticancer Drugs 2015), dotyczyła efektów ubocznych i powikłań obserwowanych podczas terapii. Autorka stwierdziła, że objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych występują u 2/3 dzieci, co wskazuje na to, że nie jest to leczenie obojętne. U dwojga pacjentów doszło do powikłań zagrażających życiu, przy czym jeden zmarł z powodu posocznicy. Uzasadniało to (jak słusznie podkreśla autorka) konieczność prowadzenia tego rodzaju terapii immunosupresyjnej na Oddziale Onkologii Dziecięcej, jak również wymaga monitorowania ewentualnych, odległych następstw terapii.

Kontynuacja obserwacji zaburzeń w badaniach dodatkowych spowodowała wykazanie przez habilitantkę nieprawidłowości w gospodarce lipidowej u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Autorka wykazała wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, jak również zaburzenia w zakresie stanu odżywiania. Leczenie przy użyciu inhibitora szlaku mTOR

powodowało dalsze pogorszenie parametrów gospodarki lipidowej (wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL), co również korelowało z przyrostem masy ciała leczonych dzieci. Pozostają w dalszym ciągu ewentualne odległe następstwa kuracji, jak również konsekwencje sercowo-naczyniowe. Dane powyższe habilitantka opracowała w publikacji nr 3 (Pharmacological Reports 2016).

Wyniki opublikowane w poprzednich pracach upoważniły autorkę do przyjęcia założenia o próbie możliwości redukcji intensywności leczenia inhibitorem szlaku m-TOR, po rocznym podawaniu pełnej dawki.

Wyniki badań klinicznych (EMJNENTS study), które realizowała habilitantka, zostały opublikowane w 2016 roku w Pediatric Blood and Cancer (praca nr 4). Podanie leku w dawce podtrzymującej (3 razy w tygodniu), przy zastosowaniu tej samej dawki dziennej spowodowało, że nie obserwowano objawów klinicznych powiększenia guza u żadnego z pacjentów. Jednocześnie efekty niepożądane leczenia dawką zredukowaną były rzadziej obserwowane i mniej nasilone. Autorka uważa, że leczenie podtrzymujące inhibitorem mTOR można zastosować u pacjentów, u których osiągnięto dobrą odpowiedź na leczenie pełną dawką (przez co najmniej rok), ale jednocześnie demonstrowali powikłania i objawy uboczne kuracji.

W sferze badań habilitantki, dotyczącej reakcji na leczenie inhibitorem szlaku mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, znalazła się również ocena zmian profilu mikroRNA, przebiegających pod wpływem terapii celowanej. Autorka wykorzystała bardzo szeroki panel 752 różnych mikroRNA przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3 miesiącach kuracji w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazała, że aktywacja szlaku sygnałowego mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym zmienia profil mikroRNA. Efekt ten jest częściowo odwracalny pod wpływem leczenia everolimusem. Daje to możliwość ewentualnego wykorzystania mikroRNA jako biomarkerów odpowiedzi na leczenie. Dane te zostały opublikowane w 2016 roku w Orphanet Journal of Rase Diseases.

Autorka sumuje przedstawione publikacje w postaci pięciu wniosków, zdaniem recenzenta trafnych, mających zarówno aspekty poznawcze, jak również kliniczne.

W podsumowaniu, z całą odpowiedzialnością stwierdzam, że przedstawione do habilitacji wyniki należy ocenić bardzo wysoko, wykazują one niezbicie realizację postawionych celów badawczych i zostały opublikowane w renomowanych czasopismach anglojęzycznych.

Realizacja projektów naukowo-badawczych

Rozległy dorobek naukowy habilitantki powstał w wyniku bardzo aktywnego tworzenia i realizacji aż ośmiu projektów nadzorowanych przez KBN (5 projektów), Narodowe Centrum Nauki (2 projekty), oraz prac własnych (1 projekt). W połowie z nich uczestniczyła i występowała jako kierownik, w pozostałych jako liczący się wykonawca. Wskazuje to na niekwestionowany autorytet naukowy i organizacyjny habilitantki w środowisku i neuropediatrów i onkologów polskich.

Osiągnięcia naukowe habilitantki zostały uhonorowane w nagrodach i wyróżnieniach. Trzykrotnie uzyskała Nagrodę I stopnia I.M. Rektora za cykl prac badawczych nad chorobami nowotworowymi wieku dziecięcego. Także dwukrotnie była nagradzana za wykłady i wystąpienia na zjazdach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.

Podsumowanie recenzji dr n.med. Joanny Trelińskiej

Dorobek naukowy, dydaktyczny i kliniczny w pełni uzasadnia wniosek o nadanie dr n.med. Joannie Trelińskiej stopnia doktora habilitowanego.

Od początku pracy zawodowej konsekwentnie pogłębiała swoją wiedzę w zakresie pediatrii i onkologii dziecięcej zdobywając kolejne specjalizacje oraz stopnie naukowe. Zaowocowało to publikacjami, w których wykorzystała i zastosowała najnowsze metody diagnostyczne i badawcze. Podjęła przed laty i realizowała badania dotyczące diagnostyki i leczenia schorzeń nowotworowych, czego rezultatem była obroniona z wyróżnieniem praca doktorska. Następnie rozwijając kierunki tych badań uzyskała i opublikowała monotematyczny dorobek naukowy dotyczący stwardnienia guzowatego u dzieci składający się na habilitację.

Zaprezentowane w niej wyniki wnoszą szereg cennych, aktualnych propozycji odnośnie możliwości i nowych form leczenia pacjentów wieku rozwojowego z tym schorzeniem. Szczególnie wysoko oceniam publikacje dotyczące czynników wpływających na efekt leczenia pacjentów inhibitorem szlaku mTOR, określenia skuteczności, toksyczności i bezpieczeństwa tego leku a także stworzenia modelu leczenia podtrzymującego u dzieci ze stwardnieniem guzowatym i guzem SEGA. Wieloletnie, konsekwentne kontynuowanie badań czyni autorkę osobą z liczącym się autorytetem w tej dziedzinie nie tylko w naszym kraju, a uzyskane wyniki przedstawiają ważne walory poznawcze i przede wszystkim kliniczne.

Pani Doktor jest również autorem i współautorem liczących się prac poglądowych i kazuistycznych, co jako klinicysta niniejszym podkreślam. Świadczy to o jej umiejętnościach syntezy wiedzy, diagnozy klinicznej i zdolności przekazywania ich innym. Habilitantka bardzo aktywnie uczestniczy w kształceniu nowej kadry medycznej oraz w działalności licznych towarzystw naukowych.

Wypracowała cenioną pozycję w środowisku pediatrów, uzyskała przychylność władz, jest kierownikiem Poradni Onkohematologicznej dla Dzieci. Jednocześnie zorganizowała współpracę i kontakty interdyscyplinarne, czego przejawem są liczne granty i wspólna realizacja tematów badawczych z neuropediatrii, genetyki, neurochirurgii i radiologii. Przełożyło się to na odpowiednią dynamikę pracy badawczej i klinicznej oraz diagnostykę i leczenie podopiecznych pacjentów.

Mając powyższe na uwadze, raz jeszcze wysoko opiniując dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny stwierdzam, że dr n.med. Joanna Trelińska spełnia wymagania określone w art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2013 roku o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2016r. poz. 882, ze zm. w Dz. U. z 2016r. poz. 1311)

Dlatego uprzejmie proszę Radę Wydziału o przyjęcie mojej pozytywnej recenzji, na podstawie której pozwalam sobie zwrócić do Wysokiej Rady o nadanie dalszego biegu procedurze przyznania tytułu doktora habilitowanego.

1865730

Prof. dr hab. med.
WOJCIECH STEFAN SOBANIEC
15-068 Białystok, ul. Gliniana 14
tel. 85 741-30-22