Łódź, dn. 14.04.2015

AUTOREFERAT

1. **Imię i Nazwisko:** Agnieszka Zmysłowska

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

2012 - Rozpoczęcie specjalizacji z genetyki klinicznej

2010 - Dyplom specjalisty w dziedzinie diabetologii

2005 - Dyplom specjalisty w dziedzinie: pediatria

2003 - Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem, przyznanego przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za pracę pt: "Stężenie peptydu C w osoczu we wczesnym okresie cukrzycy typu 1 u dzieci".

1998 – Tytuł lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

2008- adiunkt w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii IP UM w Łodzi

2004 – 2008 - asystent w Klinice Chorób Dzieci IP UM w Łodzi

2000 - asystent w SP ZOZ Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 4 UM w Łodzi

1999- 2003 - Studia Doktoranckie w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi

1998-1999 - Staż podyplomowy odbywany w SP ZOZ USK nr 4 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 o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

   a) tytuł cyklu tematycznego prac:

„Zespół Wolframa w populacji polskiej – identyfikacja podłoża genetycznego, charakterystyka kliniczna pacjentów oraz zdefiniowanie markerów progresji choroby".

b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, tom, numery stron:

1. **A. Zmyslowska**, M. Borowiec, K. Antosik, M. Szalecki, A. Stefanski, B. Iwaniszewska, M. Jedrzejczyk, I. Pietrzak, W. Mlynarski Wolfram syndrome in the Polish population: novel mutations and genotype-phenotype correlation. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Nov;75(5): 636-41 (**IF 3,168**; MNiSW 30)

2. **A. Zmysłowska**, M. Borowiec, W. Fendler, P. Jarosz-Chobot, M. Myśliwiec, A. Szadkowska, W. Młynarski Prevalence of Wolfram syndrome among pediatric population with diabetes, Endokrynol Pol., 2014, 65, 4, 295-297 (**IF 1,208**; MNiSW 15)

3. **A. Zmyslowska**, M. Borowiec, P. Fichna , B. Iwaniszewska, L. Majkowska, I. Pietrzak, M. Szalecki , A. Szypowska, W. Mlynarski Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122(01): 35-38 (**IF 1,76**; MNiSW 15)

4. **A. Zmysłowska**, W. Fendler, A. Szadkowska, M. Borowiec, M. Myśliwiec, A. Baranowska-Jazwiecka, M. Buraczewska, M. Fulmanska-Anders, B. Mianowska, I. Pietrzak, D. Rzeznik, W. Młynarski Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is Lower than in type 1 diabetes. Acta Diabetol, w druku, DOI: 10.1007/s00592-015-0757-5 (**IF 3,679,** MNiSW 25)

5. **A. Zmysłowska***, B. Małkowski*, W. Fendler, M. Borowiec, K. Antosik, P. Gnys, D. Baranska, W. Młynarski Central nervous system PET-CT imaging reveals regional impairments in pediatric patients with Wolfram syndrome. PLoS One. 2014 Dec 26;9(12):e115605. doi: 10.1371/journal.pone.0115605. eCollection 2014. (*-równy udział w pracy, **IF 3,534**; MNiSW 40)

6. **A. Zmyslowska***, W. Fendler*, A. Niwald, M. Ludwikowska-Pawlowska, M. Borowiec, K. Antosik, A. Szadkowska, W. Mlynarski. Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with wolfram syndrome. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):e36-7. doi: 10.2337/dc14-1898.(*-równy udział w pracy, **IF 8,57**; MNiSW 45)

Łączny Impact Factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie – 21,919.

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Temat mojej rozprawy doktorskiej dotyczył zmian stężenia peptydu C jako markera zachowanej resztkowej insulinosekrecji w pierwszych latach klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży.

W kolejnych latach mojej pracy badawczej, już po uzyskaniu stopnia dr n. med., zainteresowały mnie monogenowe formy cukrzycy u pacjentów w wieku rozwojowym

i zaczęłam realizację projektów naukowych w tym kierunku. Moje zainteresowania skoncentrowały się szczególnie wokół rzadkich zespołów cukrzycy monogenowej, a przede wszystkich na zespole Wolframa. Będąc kierownikiem 2 projektów naukowych w tym zakresie oraz uczestnicząc w Grancie Komisji Europejskiej miałam możliwość formułować i weryfikować własne hipotezy badawcze oraz wspierać działania pozostałych członków zespołu badawczego. Rezultatem tych prac jest szereg publikacji, wśród których jest 6 prac badawczych stanowiących spójny cykl tematyczny badań nad zespołem Wolframa w Polsce, które zgłaszam w niniejszym wniosku jako osiągnięcie.

Moje działania w zakresie badań nad zespołem Wolframa rozpoczęłam od rekrutacji i identyfikacji pacjentów z tym zespołem w populacji polskiej. Warto w tym miejscu podkreślić, iż przed rokiem opublikowania pracy stanowiącej pozycję nr 1 na powyższej liście nie istniał w Polsce warsztat badawczy do analiz molekularnych diagnozujących zespół Wolframa.
Zespół Wolframa jest zespołem dziedziczonym autosomalnie recesywnie występującym u dzieci, którego istotą jest obecność cukrzycy skojarzonej z wieloma zaburzeniami ze strony innych narządów takimi jak min: postępujące zaburzenia widzenia na bazie atrofii nerwów wzrokowych prowadzące nieuchronnie do utraty wzroku oraz zaburzenia słuchu prowadzące do głuchoty, zaburzenia neurologiczne, nefrologiczne oraz kardiologiczne. Jest to przykład postępującego zespołu neurodegeneracyjnego współistniejącego z cukrzycą, w którym długość życia pacjentów wynosi jedynie ok. 30 lat. Pacjenci leczeni są jedynie objawowo, gdyż brak jest leczenia przyczynowego.

W publikacji stanowiącej pozycję nr 1 na powyższej liście przedstawiłam charakterystykę genetyczną 9 pacjentów z potwierdzonym zespołem Wolframa, która to grupa została wyodrębniona na podstawie rekrutacji prowadzonej na terenie całego kraju. U 9 pacjentów z podejrzeniem zespołu Wolframa, wysuniętym w oparciu o wykładniki kliniczne, zidentyfikowano w bezpośrednim sekwencjonowaniu genu *WFS1* obecność łącznie 9 mutacji. U członków rodzin pacjentów potwierdzono obecność tychże mutacji w układzie heterozygotycznym u 17 z 22 krewnych I°. Wśród tych mutacji 5 okazało się być nowymi, nie opisanymi dotąd w piśmiennictwie. Sześciu pacjentów było homozygotami, a trzech chorych było złożonymi heterozygotami. W odniesieniu do poszukiwania korelacji genotypowo-fenotypowej potwierdzono tendencję do ujawniania się cukrzycy oraz atrofii nerwów wzrokowych w starszym wieku u heterozygot złożonych w porównaniu do pacjentów będących homozygotami.

Dzięki stworzeniu warsztatu diagnostycznego umożliwiającego jednoznaczne molekularne potwierdzenie zespołu Wolframa możliwe było skuteczne diagnozowanie kolejnych pacjentów z tym zespołem, co zaowocowało utworzeniem Ogólnopolskiego Rejestru pacjentów z zespołem Wolframa. Identyfikacja heterozygotycznych nosicieli mutacji genu *WFS1* była natomiast związana z koniecznością prowadzenia poradnictwa genetycznego w tych rodzinach oraz zapewnienia nosicielom mutacji opieki specjalistycznej z uwagi na ryzyko wystąpienia u nich określonych zaburzeń. Możliwe stało się także wykorzystanie stworzonego w Polsce warsztatu do badań molekularnych dla wyodrębnienia kolejnych pacjentów z zespołem Wolframa wśród innych populacji na świecie min. w Czechach, Macedonii oraz krajach Bliskiego Wschodu. W ramach współpracy naukowej z badaczami z powyższych krajów zaoferowaliśmy badania diagnostyczne i ostatecznie zdiagnozowaliśmy dodatkowo 6 pacjentów z zespołem Wolframa na świecie.

W publikacji stanowiącej pozycję nr 2 na powyższej liście celem badania była ocena częstość występowania cukrzycy obecnej w zespole Wolframa u dzieci do 18 roku życia w populacji polskiej na tle innych rodzajów cukrzycy. Liczba potwierdzonych genetycznie przypadków zespołu Wolframa w polskiej populacji wieku rozwojowego wynosiła wówczas 13 (na dzień dzisiejszy wynosi ona 16 pacjentów, co stanowi trzecią co do wielkości kohortę na świecie). Ocena ta była dokonana w oparciu o dane z trzech reprezentatywnych województw poprzez połączenie danych pochodzących ze stworzonego w Łodzi Rejestru Rzadkich Zespołów Cukrzycy Monogenowej Euro-WABB dla Polski obejmujących pacjentów z zespołem Wolframa oraz Rejestru PolPeDiab dla innych typów cukrzycy. Prewalencję zespołu Wolframa wśród pacjentów pediatrycznych z cukrzycą oszacowano na 0.12%. Pozwoliło to na stwierdzenie, że zespół Wolframa występuje w polskiej populacji pediatrycznej 26-35-krotnie rzadziej niż pozostałe typy cukrzycy monogenowej (cukrzyca typu MODY i cukrzyca noworodkowa).

Udoskonalenie warsztatu badawczego w kontekście możliwości diagnozowania w Polsce zespołu Wolframa oraz nieco niższa - w porównaniu z innymi populacjami europejskimi - częstość występowania tego zespołu w populacji polskiej wiązały się z refleksją dotyczącą możliwości błędnej diagnozy rodzaju cukrzycy w stosunku do przynajmniej części pacjentów z zespołem Wolframa rozpoznanych pierwotnie jako cukrzyca typu 1. Były to przesłanki, które skłoniły mnie do poszukiwania i przeanalizowania przyczyn takiej błędnej diagnozy u polskich pacjentów z zespołem Wolframa. Cel ten zaowocował

publikacją, stanowiącą pozycję nr 3 na powyższej liście. W grupie badanej pacjentów z zespołem Wolframa przeanalizowano czas rozpoznania poszczególnych klinicznych składowych tego zespołu. Stwierdzono, iż średni wiek zachorowania na cukrzycę wynosił 5 lat, średnia wartość HbA1c przy rozpoznaniu była równa 9,1%±2,3 a zapotrzebowanie dobowe na insulinę wynosiło 0,5j/kg/24h±0,3. Rozpoznanie zaniku nerwów wzrokowych zostało dokonane w 9 roku życia, co stanowi średnio 4 lata po rozpoznaniu cukrzycy. W momencie wykonywania analizy genetycznej pacjenci z zespołem Wolframa w populacji polskiej mieli średnio 16 lat, co korespondowało z 7 latami obserwacji po klinicznym rozpoznaniu współwystępowania cukrzycy i zaniku nerwów wzrokowych. Wartość HbA1c była w tym momencie równa 7,5%±1,3% a zapotrzebowanie dobowe na insulinę wynosiło 0,75j/kg/24h±0,1, co świadczyło o zadowalającym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy. U większości pacjentów (10/13) atrofia nerwów wzrokowych została potwierdzona w oparciu o badanie elektrofizjologiczne (VEP), a u części z nich – w oparciu o badanie NMR głowy. Wśród nich, przynajmniej w 2 przypadkach wczesne zaburzenia widzenia były traktowane jako szybka progresja retinopatii cukrzycowej i właściwa diagnoza zespołu Wolframa była opóźniona o min. 3 lata. Wszyscy pacjenci z zespołem Wolframa byli wstępnie traktowani jak pacjenci z typem 1 cukrzycy. Oprócz przedstawionej w pracy wnikliwej klinicznej charakterystyki polskich pacjentów z zespołem Wolframa, zaproponowano także schemat badań, które powinny być przeprowadzane w każdym przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy insulinozależnej w populacji wieku rozwojowego, celem bardziej skutecznego różnicowania w przyszłości cukrzycy w zespole Wolframa z cukrzycą typu 1.

W kolejnej pracy analizującej przebieg kliniczny cukrzycy w zespole Wolframa (pozycja nr 4 na powyższej liście) za cel badania przyjęłam ocenę zmienności glikemii, którą zaplanowałam przeprowadzić po raz pierwszy na świecie przy użyciu ciągłego monitorowania glikemii (CGM) i porównać z zapisami CGM u pacjentów z cukrzycą typu 1. U pacjentów z zespołem Wolframa stwierdzono znacząco niższe parametry zmienności glikemii takie jak: %CV, CONGA4h i CONGA6h, w stosunku do pacjentów z typem 1 cukrzycy. Odsetek pomiarów powyżej punktu hiperglikemii 126 mg/dl wynosił u chorych z zespołem Wolframa 69,79%, podczas gdy w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 był znacząco niższy – 47,22% (p=0,018). Co ciekawe, u pacjentów z zespołem Wolframa stwierdzono także tendencję do niższego odsetka hipoglikemii <70 mg/dl w porównaniu do pacjentów z cukrzycą typu 1. Ocena endogennej insulinosekrecji, mierzonej stężeniem

peptydu C na czczo, pozwoliła na stwierdzenie wyższej zachowanej insulinosekrecji u pacjentów z cukrzycą w przebiegu zespołu Wolframa w stosunku do chorych z cukrzycą typu 1 (p=0,006). Pacjenci z cukrzycą w zespole Wolframa charakteryzowali się więc mniejszą zmiennością glikemii niż dzieci z cukrzycą typu 1, co może być związane ze stwierdzaną u nich przetrwałą insulinosekrecją. Przedłużona hiperglikemia może być jednak szczególnie szkodliwa dla pacjentów z zespołem Wolframa w kontekście postępujących u nich zmian neurodegeneracyjnych, co musi być związane z zintensyfikowaniem wysiłków lekarzy diabetologów i samych pacjentów w dążeniu do ograniczenia ilości epizodów hiperglikemii.

Na kolejnym etapie moich badań nad zespołem Wolframa skoncentrowałam się na poszukiwaniu markerów progresji choroby, które nie były dotąd zdefiniowane u pacjentów z zespołem Wolframa, a które mogłyby posłużyć w przyszłości do oceny skuteczności prób leczenia przyczynowego tego zespołu.
Z racji neurodegeneracyjnego podłoża zmian obserwowanych u pacjentów z zespołem Wolframa celem pracy stanowiącej pozycję nr 5 na powyższej liście była analiza potencjalnych biomarkerów zespołu Wolframa na podstawie badań obrazowych OUN. W grupie pacjentów z zespołem Wolframa wykonano badanie NMR głowy oraz badanie PET-CT w zakresie OUN z użyciem (^{18}F) fluorodeoksyglukozy (FDG), oceniając standardową wartość gromadzenia (SUV). Analiza hierarchicznej klasteryzacji wykazała znaczące podobieństwa we wzorze wychwytu glukozy podczas badania PET-CT u wszystkich pacjentów z zespołem Wolframa oraz ich różnice w porównaniu do dzieci zdrowych (grupa kontrolna). Niższe wartości SUV dla pacjentów z zespołem Wolframa w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano szczególnie dla płata potylicznego, ciemieniowego, skroniowego, obręczy mózgu oraz móżdżku. Wykonane po raz pierwszy u pacjentów z zespołem Wolframa badanie PET-CT pozwoliło na stwierdzenie, iż regionalne dla OUN różnice w metabolizmie glukozy obserwowane podczas PET-CT mogą wyprzedzać zmiany wykrywane na podstawie badania NMR oraz identyfikować zmiany widoczne jeszcze przed pojawieniem się u pacjentów pełnego panelu objawów neurologicznych.

Z uwagi na fakt wysokiej ekspresji białka wolframiny – produktu ekspresji genu *WFS1* – w obrębie siatkówki oka oraz biorąc pod uwagę, iż bardzo wczesnym i charakterystycznym dla pacjentów z zespołem Wolframa objawem zaburzeń o typie neurodegeneracyjnym jest atrofia nerwów wzrokowych, postanowiłam ukierunkować

poszukiwania biomarkerów zespołu Wolframa na narząd wzroku. Badanie narządu wzroku, w tym siatkówki oka jako unikatowej części OUN, było celem pracy stanowiącej pozycję nr 6 na powyższej liście. W grupie pacjentów z zespołem Wolframa oraz w dobranych pod względem wieku i płci grupach odniesienia (dzieci z cukrzycą typu 1, dzieci zdrowe, zdrowi dorośli nosiciele mutacji w genie *WFS1* oraz zdrowe dorosłe osoby) przeprowadzono badanie optycznej koherentnej tomografii komputerowej (OCT), podczas którego oceniono następujące parametry: pole górne i dolne, całkowitą grubość nerwów wzrokowych (RNFL), symetrię RNFL, średnią grubość siatkówki, grubość okolicy dołka oraz całkowitą objętość siatkówki. W badaniu OCT średnia grubość siatkówki była znacząco niższa u pacjentów z zespołem Wolframa w porównaniu zarówno do pacjentów z cukrzycą typu 1 ($p=0,0003$), jak i do grupy kontrolnej ($p=0,0001$). Nie stwierdzono różnic w średniej grubości siatkówki pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną. Dla pacjentów z zespołem Wolframa odnotowano silną ujemną korelację pomiędzy średnią grubością siatkówki a zarówno wiekiem w momencie badania ($r=-0,77$, $p=0,009$), jak i z czasem trwania cukrzycy ($r=-0,90$, $p<0,001$). Wykazano, iż ścieńczenie siatkówki może być przydatnym markerem progresji choroby u pacjentów z zespołem Wolframa. Godnym podkreślenia jest fakt, iż badanie OCT jest badaniem nieinwazyjnym, bezkontaktowym i powtarzalnym, a pomiar parametrów siatkówki oka nie wymaga konieczności fiksacji wzroku przez pacjentów, tak więc może być wykonywane nawet u pacjentów z zespołem Wolframa na zaawansowanym etapie choroby.

Podsumowując, przedstawiane osiągnięcie obejmuje cztery następujące odkrycia:

1. Stworzenie efektywnego warsztatu badań molekularnych do diagnostyki pacjentów z zespołem Wolframa oraz nosicieli mutacji w genie *WFS1*, celem zapewnienia wczesnej opieki wielospecjalistycznej oraz poradnictwa genetycznego.
2. Utworzenie Ogólnopolskiego Rejestru pacjentów z zespołem Wolframa w oparciu o projekt Euro-WABB.
3. Stworzenie schematu badań diagnostycznych do różnicowania przypadków zespołu Wolframa w nowo rozpoznanej cukrzycy u dzieci i młodzieży oraz wykorzystanie ciągłego monitorowania glikemii do identyfikowania i eliminowania epizodów hiperglikemii.

4. Zdefiniowanie markerów progresji zespołu Wolframa w oparciu o badania neuroobrazowe, co otwiera drogę do oceny skuteczności prób klinicznych ukierunkowanych na znalezienie leczenia przyczynowego pacjentów z tym zespołem.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

5.1. Udział w projektach badawczych

2002- 2005 Główny wykonawca projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji pt.: Remisja kliniczna w cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży: uwarunkowania immunologiczne, genetyczne i metaboliczne"

2002- 2005 Wykonawca projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji pt.: „Wpływ genetycznej i fenotypowej zmienności mediatorów metabolizmu tkanki tłuszczowej na resztkową insulinosekrecję w cukrzycy typu 1"

2004-2006 Wykonawca projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt.: „Genetycznie uwarunkowany transport wolnych kwasów tłuszczowych w komórce beta a resztkowa insulinosekrecja w cukrzycy typu 1"

2005-2007 Współwykonawca pracy własnej UM w Łodzi pt.: „Wpływ stężenia peptydu C oraz wyrównania metabolicznego cukrzycy na poziom powysiłkowej albuminurii u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1"

2008-2010 Kierownik projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt.: „Ogólnopolski rejestr zespołów cukrzycy monogenowej wieku rozwojowego"

2009-2013 Udział w projekcie TEAM finansowanym przez FNP „Polish Registry for Pediatric and Adolescent Diabetes - nationwide genetic screening for monogenic diabetes"

2011-2014 Kierownik projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt.: „Zdefiniowanie podłoża molekularnego zespołu Wolframa - postępowanie diagnostyczne oraz próba działania interwencyjnego"

2011-2014 Konsultant kliniczny na Polskę w Projekcie Komisji Europejskiej „Rejestr Euro-WABB: Europejski Rejestr rzadkich zespołów cukrzyc monogenowych", koordynowanym przez prof. dr hab. n. med. Wojciecha Młynarskiego.

5.2. Podsumowanie dorobku naukowego

Sumaryczny IF prac oryginalnych: 35.381 (po doktoracie 35.381)
Sumaryczna punktacja prac oryginalnych wg listy MNiSW: 386 (po doktoracie 382)
Łączna liczba cytowań: 76
Indeks-h: 5 (wg SCOPUS)
Łączna liczba publikacji oryginalnych: 30
Rozdziały w podręcznikach: 1
Doniesienia konferencyjne: 79

Szczegółową listę publikacji i analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi załączono jako odrębny dokument.

5.3. Inne kierunki prowadzonych badań

5.3.1 Badania w diabetologii dziecięcej

Moje zainteresowania naukowe obejmują również inne zespoły cukrzycy monogenowej ujawniające się u dzieci i młodzieży. Oprócz zespołu Wolframa dotyczą one także zespołu Alstrőma. W pracy udało się scharakteryzować klinicznie grupę 12 polskich pacjentów z zespołem Alstrőma, potwierdzić molekularne podłoże choroby u wszystkich pacjentów oraz członków ich rodzin w oparciu o bezpośrednie sekwencjonowanie genu *ALMS1* oraz sekwencjonowanie eksonowe, jak również zaproponować korelacje genotypowo-fenotypowe u pacjentów z zespołem Alstrőma w populacji polskiej (manuskrypt po recenzjach w *Clinical Genetics*).

Kolejna praca była efektem realizacji projektu TEAM („*Polish Registry for Pediatric and Adolescent Diabetes – a nationwide genetic screening for monogenic diabetes*") i pozwoliła na epidemiologiczną ocenę częstości występowania poszczególnych typów cukrzycy u dzieci i młodzieży w populacji polskiej. Badanie wykazało min, iż cukrzyce uwarunkowane monogenowo występują w populacji pediatrycznej znacznie częściej niż

cukrzyca typu 2 czy cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy, a najczęstszym rodzajem cukrzycy monogenowej jest cukrzyca związana z mutacjami w genie glukokinazy (*Diabetologia*).

Kolejnym rezultatem projektu TEAM była publikacja dotycząca skuteczności prowadzonego przez nas skriningu i związanego z nim podwojeniem zgłaszalności pacjentów do badań genetycznych (*Clinical Genetics*).

W pracy realizowanej wspólnie z Profesorem Maciejem Borowcem zaprezentowano charakterystykę kliniczną i genetyczną pacjentów z cukrzycą związana z mutacjami w genie glukokinazy (*Clinical Genetics*).

Współpraca z Profesorem Maciejem Borowcem zaowocowała również stworzeniem algorytmów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w różnych typach cukrzyc monogenowych, w tym w zespołach cukrzycy monogenowej (*Standardy Medyczne/Pediatria, Przegl. Ped*).

Wraz z doktor Beatą Mianowską oceniałam natomiast nasilenie reakcji immunologicznej w odpowiedzi na wybrane typy insuliny stosowanej u pacjentów z cukrzycą typu 1 (*Pediatr Diabetes*).

Zajmowałam się również poszukiwaniem wczesnych markerów przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1, ze szczególnym uwzględnieniem nefropatii cukrzycowej. Zaproponowałam model wystandaryzowanego wysiłku fizycznego dla dzieci z cukrzycą typu 1 w celu obiektywnej oceny albuminurii i poszukiwania jej wykładników (*Med. Wieku Rozw*).

U pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 oceniłam częstość występowania remisji klinicznej choroby i wyznaczyłam wartość progową stężenia peptydu C do przewidywania wystąpienia częściowej remisji klinicznej w pierwszym roku trwania cukrzycy typu 1 (*Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*).

W odniesieniu do pacjentów z cukrzycą typu 1 oceniałam również zjawisko insulinooporności tkanek obwodowych, które - obok zaburzeń insulinosekrecji – jest zaangażowane w patogenezę cukrzycy typu 1. Zaowocowało to wynikami dotyczącymi stężenia adiponektyny w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci (*Przegl. Ped*) oraz związku pomiędzy poziomem wolnych kwasów tłuszczowych a stężeniem peptydu C (*Pediatr*

Endocrinol Diabetes Metab). Analizowałam także podłoże genetyczne zaangażowane w zjawisko insulinooporności pod kątem związku polimorfizmu genu *IRS1* z zapotrzebowaniem na insulinę u dzieci z cukrzycą typu 1 (*Przegl. Ped*). Oceniłam również związek pomiędzy polimorfizmem genu *PPARγ2* a resztkową insulinosekrecją oraz wzrostem BMI w cukrzycy typu 1 u dzieci (praca przyjęta do druku w *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*).

5.3.2 Badania w nefrologii oraz onkohematologii dziecięcej

Prowadziłam również badania dotyczące oceny etiologii zakażeń układu moczowego u dzieci do 3 roku życia, z uwzględnieniem znaczenia badań obrazowych układu moczowego w poszukiwaniu wad rozwojowych predysponujących do występowania zakażeń układu moczowego u małych dzieci (*Pol. Merk. Lek*). Uczestniczyłam także w badaniach oceniających skuteczność działań profilaktycznych z zastosowaniem bakterii saprofitycznych zmniejszających wydalanie szczawianów z moczem u dzieci z kamicą szczawianowo-wapniową układu moczowego (*Przegl. Ped*).

Brałam także udział w badaniach nad genetycznymi czynnikami ryzyka podatności na ostre białaczki wieku dziecięcego (*Med. Wieku Rozw*) oraz opisałam możliwość skutecznego zastosowania analogów nukleozydowych w leczeniu wrodzonej rozsianej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa (*Acta Haematologica Polonica*).

5.4. Nagrody i wyróżnienia

1997 I nagroda na Ogólnopolskiej Konferencji STN AM w Łodzi za pracę „Charakterystyka genetyczna dzieci chorych na cukrzycę insulinozależną"

1999 Wyróżnienie przyznane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne za pracę: "Częstość występowania przeciwciał ICA u dorosłych chorych na cukrzycę"

2004 Nagroda na IX Konferencji Sekcji Diabetologii Pediatrycznej PTD, Kazimierz Dolny za prezentację pt: "Dynamika zmian stężenia adiponektyny u dzieci chorych na cukrzycę typu 1"

2004	Nagroda Naukowa indywidualna II st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2003 roku
2005	Nagroda Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego za cykl publikacji w latach 2002-2005
2012	Nagroda Naukowa I st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2011 roku
2013	Nagroda Naukowa I st. J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w 2012 roku
2015	Łódzkie EUREKA - nagroda za wybitne osiągnięcia naukowe w 2014 roku

Agnieszka Zmysłowska

Dr n. med. Agnieszka Zmysłowska