Łódź, dn. 9.01.2017

AUTOREFERAT

1. **Imię i nazwisko:** Joanna Trelińska
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

   1992 – Tytuł lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi

   1997 – Dyplom specjalisty I stopnia w dziedzinie pediatrii

   2001 – Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem, przyznanego za pracę pt. "Ocena powikłań infekcyjnych w przebiegu leczenia choroby nowotworowej u dzieci z uwzględnieniem diagnostycznej roli białka C-reaktywnego i prokalcytoniny" Promotor – prof. dr hab. med. Jerzy Bodalski

   2001 – Dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie pediatrii

   2005 – Dyplom specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

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

   1992-2008 – asystent w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry Pediatrii UM w Łodzi

   2008-2015 – adiunkt w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry Pediatrii UM w Łodzi

   2010 – do chwili obecnej Kierownik Poradni Onkohematologicznej dla Dzieci

   2015 – starszy wykładowca w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry Pediatrii UM 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego: Aspekty kliniczne i laboratoryjne ukierunkowanego molekularnie leczenia pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z zastosowaniem inhibitora szlaku mTOR.

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

1. **Trelińska J**, Dachowska I, Kotulska K, Barańska D, Fendler W, Jóźwiak S, Młynarski W. Factors affecting response to everolimus therapy for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(4):616-21. (IF – 2,634; MNiSzW - 25)
2. **Trelińska J**, Dachowska I, Kotulska K, Fendler W, Jóźwiak S, Młynarski W. Complications of mammalian target of rapamycin inhibitor anticancer treatment among patients with tuberous sclerosis complex are common and occasionally life-threatening. Anticancer Drugs. 2015;26(4):437-42. (IF – 2,268; MNiSzW -25)

3. **Trelińska J,** Dachowska I, Kotulska K, Jóźwiak S, Fendler W, Młynarski W. Everolimus treatment among patients with tuberous sclerosis affects serum lipid profile. Pharmacol Rep. 2016 Oct;68(5):1002-7. (IF – 2,251; MNiSzW - 25)
4. **Trelińska J**, Dachowska I, Barańska D, Stawiski K, Kotulska K, Fendler W, Jóźwiak S, Młynarski W. Maintenance therapy with everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis (the EMINENTS study). Pediatr Blood Cancer. 2016 Nov 15. doi: 10.1002/pbc.26347. (IF – 2,634; MNiSzW - 25)
5. **Trelińska J,** Fendler W, Dachowska I, Kotulska K, Jóźwiak S, Antosik K, Gnyś P, Borowiec M, Młynarski W. Abnormal serum microRNA profiles in tuberous sclerosis are normalized during treatment with everolimus: possible clinical implication. Orphanet J Rare Dis. 2016 Sep 29;11(1):129. (IF – 3,29; MNiSzW - 35)

Łączny Impact Factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie – 13,077

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

Tematem cyklu prac zgłaszanych przeze mnie jako osiągnięcie są aspekty kliniczne i laboratoryjne ukierunkowanego molekularnie leczenia pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z zastosowaniem inhibitora szlaku mTOR.

Stwardnienie guzowate jest wielonarządową chorobą uwarunkowaną genetycznie, która charakteryzuje się występowaniem łagodnych guzów o charakterze hamartoma w różnych organach, między innymi mózgu, sercu, nerkach, skórze, płucach i wątrobie. Te wolno rosnące zmiany mogą stać się zagrożeniem dla pacjenta ze względu na ich lokalizację. Największe ryzyko powikłań związane jest z występowaniem guzów mózgu - gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA – ang. *subeppendymal giant cell astrocytoma*). Zmiany te występują zwykle w układzie komorowym, w pobliżu otworu Monro i w związku z tym mogą prowadzić do wodogłowia i zagrożenia życia dziecka. Do niedawna jedyną metodą leczenia był zabieg neurochirurgiczny, z którym wiązały się istotne powikłania, takie jak krwawienie, zakażenia, deficyty neurologiczne oraz odrost guza. Poznanie genetycznego podłoża TSC przyczyniło się między innymi do znacznego postępu w leczeniu. U podłożą choroby leży defekt jednego z dwóch genów: *TSC1* lub *TSC2,* kodujących białka hamartynę-tuberynę wchodzących w skład kompleksu mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), co w konsekwencji prowadzi do stałej aktywacji szlaku mTOR. Badania kliniczne EXIST-1 oraz EXIST-2 udowodniły skuteczność inhibitora szlaku mTOR, pochodnej rapamycyny o nazwie ewerolimus w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Lek ten został zarejestrowany również w Polsce do leczenia pacjentów ze stwardnieniem

guzowatym i guzami mózgu o charakterze gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA). Zaistniała potrzeba stworzenia ośrodka onkologicznego dla dzieci ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA w celu zebrania własnych doświadczeń związanych z terapią celowaną tego schorzenia. W tym celu nawiązałam współpracę z Kliniką Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie oraz Klinikami Neurochirurgii Dziecięcej w Łodzi i w Warszawie. Dzięki tej współpracy udało mi się stworzyć wielodyscyplinarny zespół (neurolog, neurochirurg, radiolog, onkolog dziecięcy) kwalifikujący dzieci ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA do leczenia celowanego inhibitorem szlaku mTOR. Wszyscy pacjenci poniżej 18 roku życia, którzy zostali zakwalifikowani przez zespół specjalistów, rozpoczynali leczenie koordynowane przeze mnie w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii. Udało mi się w ten sposób zebrać największą na świecie pediatryczną grupę pacjentów z TSC leczonych everolimusem w jednym ośrodku (18 dzieci). Szczególnie interesowała mnie dynamika odpowiedzi na leczenia oraz czynniki mające wpływ na stopień redukcji guza SEGA.

Największy stopień redukcji guza odnotowałam w ciągu pierwszy 3 miesięcy terapii, w ciągu kolejnych 3 miesięcy zmniejszenie się objętości SEGA było mniejsze, ale nadal istotne. Kolejne 6 miesięcy terapii nie powodowało już istotnej redukcji guza. Kolejną ważną odnotowaną przeze mnie obserwacją był fakt, że dobra odpowiedź na leczenie ewerolimusem była osiągana niezależnie od wartości stężenia leku we krwi. Nawet u pacjentów, u których nie udało się uzyskać zalecanego przez producenta stężenia terapeutycznego leku powyżej 5 ng/ml, obserwowano istotną redukcję objętości guza. Jedynym czynnikiem mającym wpływ na stopień odpowiedzi na leczenie była liczba leków przeciwpadaczkowych stosowanych u pacjenta. Dzieci z padaczką lekooporną, wymagające podaży 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych gorzej odpowiadały na terapię ewerolimusem.

Powyższe nowatorskie obserwacje poszerzyły w sposób istotny wiedzę na temat leczenia tej grupy pacjentów oraz pozwoliły na bardziej zindywidualizowane podejście terapeutyczne w określonych sytuacjach klinicznych. Wyniki mojej analizy i wnioski z tego wypływające zostały opublikowane w Pediatric Bood and Cancer 2015 (pozycja numer 1).

Niezwykle istotną obserwacją były powikłania odnotowane przeze mnie podczas terapii. Występowały one u większości pacjentów: objawy kliniczne zaobserwowałam u 11/15 pacjentów, a nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych u 12/15 dzieci. Skłoniło mnie to

do dalszych dociekań na ten temat. Szczegółowa analiza powikłań występujących w przebiegu terapii inhibitorem mTOR dowodzi, że nie jest to leczenie obojętne. U dwojga pacjentów doszło do powikłań zagrażających życiu, z tego jeden pacjent zmarł z powodu posocznicy. Była to niezwykle ważna obserwacja uzasadniająca konieczność ścisłego monitorowania przebiegu leczenia w kontekście występowania objawów niepożądanych, jak również wskazująca na konieczność prowadzenia tego rodzaju terapii immunosupresyjnej w wyspecjalizowanych ośrodkach, np. oddziałach onkologii dziecięcej. Opublikowana w Anticancer Drugs w 2015 roku praca (pozycja numer 2), jest pierwszym w literaturze opisem zgonu z powodu posocznicy pacjenta z TSC w trakcie terapii celowanej. Odnotowałam również dużą częstość występowania nieprawidłowości laboratoryjnych, zwłaszcza zaburzeń hematologicznych i metabolicznych. Skłania to do zadania sobie pytania o odległe następstwa terapii w populacji wieku rozwojowego. Będzie to na pewno tematem moich dociekań w przyszłości.

Kolejnym aspektem wynikającym z moich dotychczasowych obserwacji był problem zaburzeń lipidowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Niezwykle ważną obserwacją było stwierdzenie przeze mnie wysokich stężeń cholesterolu całkowitego, jak również nieprawidłowości w zakresie stanu odżywienia u dzieci ze stwardnieniem guzowatym jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Zaburzenia lipidowe występowały w grupie pacjentów z TSC istotnie częściej niż w populacji dzieci zdrowych. Terapia przy użyciu inhibitora szlaku mTOR powodowała dalsze pogorszenie w zakresie parametrów gospodarki lipidowej, natomiast miała korzystny wpływ na stan odżywienia dzieci z TSC. Stopień zaburzeń lipidowych był zależny od zmian stanu odżywienia w trakcie leczenia inhibitorem mTOR. Najbardziej narażone na wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL były dzieci z wyjściowo obniżonym BMI, które przybierały na wadze podczas terapii. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie analiz zostały opublikowane w Pharmacolgical Reports w 2016 roku (pozycja 3). Obserwacje te wskazują na istnienie zależności pomiędzy zaburzeniami gospodarki lipidowej, a zależnym od szlaku mTOR stanem odżywienia pacjentów z TSC. Nieznane są odległe następstwa obserwowanych zaburzeń oraz ich wpływ na ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w tej szczególnej grupie pacjentów.

Wnioski wypływające z trzech powyższych badań stały się podstawą do stworzenia założenia, że zredukowanie intensywności leczenia inhibitorem szlaku mTOR, po rocznym leczeniu

pełną dawką, nie wpłynie niekorzystnie na efekt leczenia, a może przyczynić się do zmniejszenia objawów ubocznych terapii. W tym celu zaplanowałam badanie kliniczne, które zostało zarejestrowane w rejestrze badań klinicznych pod nazwą „EMINENTS study" (ID: DRKS00005584,http://apps.who.int.trialsearch/). Zastosowanie leku 3 razy w tygodniu, przy zachowaniu tej samej dawki dziennej, jaką pacjent otrzymywał w pełnym leczeniu spowodowało niewielki, nieistotny statystycznie wzrost objętości SEGA. Nie obserwowano objawów klinicznych powiększenia się guza u żadnego z pacjentów. Objawy niepożądane leczenia dawka zredukowaną (leczenie podtrzymujące) były istotnie mniej nasilone i rzadziej obserwowane. Wyniki tego badania klinicznego zostały opublikowane w 2016 roku w Pediatric Blood and Cancer (publikacja numer 4). Badanie to jest pierwszą opublikowaną próbą zastosowania dawki podtrzymującej inhibitora mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Wskazuje ono, że leczenie podtrzymujące z zastosowaniem leku ewerolimus jest efektywną opcją terapeutyczną po rocznym leczeniu pełną dawką dla pacjentów z SEGA w przebiegu TSC. Najlepszymi kandydatami do leczenia podtrzymującego inhibitorem mTOR wydają się pacjenci, u których wystąpiły powikłania leczenia, pod warunkiem osiągnięcia dobrej odpowiedzi na leczenie pełną dawką przez co najmniej rok.

Kolejnym etapem moich badań nad mechanizmami odpowiedzi na leczenie inhibitorem szlaku mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym była ocena zmian profilu mikroRNA zachodzących pod wpływem terapii celowanej. Oznaczyłam bardzo szeroki panel 752 różnych mikroRNA przed rozpoczęciem leczenia ewerolimusem oraz po 3 miesiącach terapii i porównałam z grupą kontrolną dzieci zdrowych. Stężenia 11 miRNA przed leczeniem różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Po 3 miesiącach stężenia miR-136 oraz miR-142 wzrosły, osiągając stężenie porównywalne z grupą kontrolną. Natomiast stężenia miR-192, miR-199a, miR-130a oraz miR-215 obserwowane po 3 miesiącach leczenia nadal różniły się w stosunku do kontroli. W przypadku 10 z 11 analizowanych miRNA zmiany profilu stężeń były niezależne od typu mutacji *TSC1* czy *TSC2*. Jedynie miR-222 nie normalizowało się u pacjentów z mutacją *TSC1*. Wyniki tej analizy zostały opublikowane w Orphanet Journal of Rare Diseases w 2016 roku (pozycja numer 5). Jest to jak dotąd pierwsza w piśmiennictwie obserwacja dotycząca wpływu choroby jaką jest stwardnienie guzowate na profil ekspresji mikroRNA. Efekt ten może być częściowo odwracalny pod wpływem leczenia ewerolimusem. Może to wskazywać na związek nieprawidłowego profilu mikroRNA z patogenezą choroby. Daje to możliwość na potencjalne zastosowanie mikroRNA jako biomarkerów odpowiedzi na

leczenie. Brak pełnej normalizacji mikroRNA po leczeniu stał się podstawą do moich dalszych dociekań naukowych i postawienia hipotezy badawczej, że może to dowodzić zaangażowania alternatywnych w stosunku do szlaku mTOR, dróg sygnałowych w patogenezę stwardnienia guzowatego. Udało mi się uzyskać finansowanie moich zaplanowanych badań w ramach konkursu „OPUS 10" (Projekt nr 2015/19/B/NZ5/02229). Analiza bioinformatyczna (miRTarBase) pozwoliła na zidentyfikowanie ponad 1,5 tysiąca genów docelowych dla ocenianych mikroRNA, co pozwoliło na zidentyfikowanie szlaków potencjalnie zależne od tych genów. Udało mi się również nawiązać współpracę z panem prof. Jackiem Jaworskim – Laboratorium Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, gdzie planowane jest przeprowadzenie eksperymentów na liniach komórkowych.

Podsumowując, przedstawione osiągniecie obejmuje pięć najważniejszych osiągnięć:

1. Stworzenie wielodyscyplinarnego zespołu (neurolog, neurochirurg, radiolog, onkolog dziecięcy), którego zadaniem jest kwalifikacja do leczenia celowanego oraz prowadzenie leczenia ukierunkowanego molekularnie u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA w Polsce.
2. Określenie czynników wpływających na efektywność leczenia ewerolimusem u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA co stwarza możliwość indywidualizacji terapii w określonych sytuacjach klinicznych.
3. Określenie profilu toksyczności leku w populacji pediatrycznej.
4. Stworzenie modelu leczenia podtrzymującego ewerolimusem u dzieci ze stwardnieniem guzowatym i guzami SEGA oraz określenie jego skuteczności i profilu bezpieczeństwa.
5. Wykazanie, że aktywacja szlaku sygnałowego mTOR u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym zmienia profil mikroRNA oraz że efekt ten jest częściowo odwracalny pod wpływem leczenia ewerolimusem, co pośrednio może wskazywać na związek miRNA z patogenezą choroby. Stwarza to możliwość zastosowania mikroRNA jako biomarkerów odpowiedzi na leczenie ewerolimusem.

5.Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Udział w projektach badawczych

1. Tytuł projektu: Ocena polimorfizmu genu TNF u dzieci ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi. Realizowany w latach 2000 – 2001. Finansowany przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 4P 04 E06019). Kierownik.

2. Tytuł projektu: Nowa strategia w leczeniu i diagnozowaniu złośliwych guzów zarodkowych o lokalizacji pozamózgowej u dzieci. Organizacja ogólnopolskiego programu naukowo-badawczego. Realizowany w latach 2003-2005. Finansowany przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 0728/P05/99/16). Wykonawca.

3. Tytuł projektu: Wpływ prokalcytoniny na gospodarkę wapniowo-fosforanową w przebiegu zakażeń bakteryjnych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. Realizowany w latach 2005-2007. Praca własna finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Nr. 502-11-324). Kierownik.

4. Tytuł projektu: Nadwrażliwość na L-asparaginazę oraz wytwarzanie przeciwciał przeciw L-asparaginazie u dzieci z chorobami limfoproliferacyjnymi. Realizowany w latach 2006-2007. Finansowany przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 3P 05E 03022). Wykonawca.

5. Tytuł projektu: Biologiczna i kliniczna charakterystyka ostrych białaczek u dzieci z rearanżacjami genu MLL. Realizowany w latach 2007-2009. Finansowany przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 2P 05 409530). Wykonawca.

6. Tytuł projektu: Wpływ odpowiedzi humoralnej na L-asparaginazę na właściwości farmakokinetyczne leku i wyniki leczenia dzieci z chorobami limfoproliferacyjnymi. Realizowany w latach 2008-2009. Finansowany przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 2P 05E 02029). Wykonawca.

7. Tytuł projektu: Ocena skuteczności i toksyczności leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym remisję u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Realizowany w latach 2008-2010. Praca własna finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Nr. 502-11-747). Kierownik.

8. Tytuł projektu: Poszukiwanie alternatywnych dróg sygnałowych zaangażowanych w patogenezę stwardnienia guzowatego. Realizowany od 2016 roku. Finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (Nr 2015/19/B/NZ5/02229). Kierownik.

5.2. Podsumowanie dorobku naukowego

Sumaryczny IF prac oryginalnych: 55,078 w tym 15,657 jako pierwszy autor
Sumaryczna punktacja prac oryginalnych wg listy MNiSW: 597 w tym 175 jako pierwszy autor
Łączna liczba cytowani: 200
Indeks-h: 4
Łączna liczba publikacji oryginalnych: 32
Rozdziały w podręcznikach: 0
Doniesienia konferencyjne: 105
Szczegółową listę publikacji i analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi załączono jako odrębny dokument.

5.3. Inne kierunki prowadzonych badań

Inne kierunki mojej działalności naukowo-badawczej dotyczyły czterech głównych zagadnień. Były to:

1. Powikłania leczenia onkologicznego u dzieci
2. Zagadnienia genetyczne ostrej białaczki limfoblastycznej
3. Leczenie podtrzymujące remisję w ostrej białaczce limfoblastycznej
4. Inne choroby nowotworowe u dzieci

Ad.1. Powikłania leczenia onkologicznego u dzieci.

Od początku mojej działalności naukowej interesowały mnie powikłania leczenia onkologicznego u dzieci.

Wspólnie z panią doktor Katarzyną Nowak oceniłam częstość występowania zaburzeń czynności wątroby w przebiegu leczenia białaczek i chłoniaków. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w Medycynie Wieku Rozwojowego (1998).

Kolejna praca również przeprowadzona z panią doktor Katarzyną Nowak dotyczyła oceny jednej z metod leczenia wspomagającego u dzieci w trakcie intensywnej chemioterapii, jaką jest stosowanie czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. (Medycyna Wieku Rozwojowego, 1998)

Szczególnie istotnym problemem wśród powikłań chemioterapii są powikłania infekcyjne. Postanowiłam przeprowadzić analizę częstości i rodzaju zakażeń występujących u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w naszym Ośrodku. Stało się to tematem mojej rozprawy doktorskiej, w której uwzględniłam diagnostyczną rolę białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce zakażeń u pacjentów leczonych immunosupresyjnie (2001). Doświadczenia uzyskane dzięki tym badaniom pozwoliły na komentarz opublikowany wspólnie z doktorem Wojciechem Bolanowskim w Medical and Pediatric Oncology (2000) dotyczący oceny zakażeń grzybiczych oraz kolonizacji u dzieci w trakcie leczenia indukującego remisję z powodu ostrych białaczek i chłoniaków. W kolejnych latach mojej działalności naukowej nadal interesował mnie temat zakażeń w kontekście zmian ich profilu mikrobiologicznego oraz lekowrażliwości drobnoustrojów wywołujących zakażenia u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Wyniki moich analiz zostały opublikowane w Acta Haematologica Polonica w roku 2003.

Kontynuacją tej dziedziny działalności były kazuistyczne opisy przypadków klinicznych poważnych powikłań infekcyjnych u dzieci leczonych immunosupresyjnie. Wspólnie z panią doktor Anną Szczepaniak-Kubat opisałam przebieg inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dwóch pacjentów z zespołem Nijmegen (Przegląd Pediatryczny 2007) oraz wspólnie z doktor Beatą Zalewską-Szewczyk przeanalizowałam przebieg rozsianej aspergilozy w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentki z zespołem Nijmegen w trakcie leczenia chłoniaka Hodgkina

(Mikologia Lekarska, 2009). Opisałam również niezwykle rzadki rodzaj zakażenia grzybiczego wywołany przez grzyby z rodzaju *Rhodotorula* (Onkologia Polska 2010). Podsumowałam również moje doświadczenia z zastosowania bakteriofagów w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z ostrymi białaczkami, był to opis dwóch przypadków. (Onkologia Polska 2010)

Rozwinęłam również tematykę roli prokalcytoniny w przebiegu reakcji zapalnej u dzieci będąc kierownikiem pracy własnej finansowanej przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w latach 2005-2007 (Nr. 502-11-324), co zaowocowało pracą poglądową opublikowaną w Przeglądzie Pediatrycznym w 2007 roku. Efektem badań prowadzonych w ramach pracy własnej było wykazanie związku wysokiego stężenia prokalcytoniny z hipofosfatemią w przebiegu zakażeń bakteryjnych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. (Acta Haematologica Polonica, 2008)

Ad.2. Zagadnienia genetyczne ostrej białaczki limfoblastycznej

Ważnym kierunkiem mojej działalności naukowej były badania dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w różnych aspektach zaburzeń genetycznych, odrębności immunofenotypu oraz mechanizmów działania i powikłań leków przeciwbiałaczkowych.

Będąc kierownikiem Projektu finansowanego przez Komitet Badań Naukowych (Nr. 4P 04 E06019) oceniłam częstość występowania polimorfizmów genów kodujących czynnik martwicy nowotworów TNFα i TNFβ u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Analiza przebiegu klinicznego choroby w kontekście badanych polimorfizmów pozwoliła na stwierdzenie, że polimorfizm genów kodujących TNF może mieć wpływ na wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wyniki uzyskane z tych badań prezentowałam na XXXIV Konferencji SIOP w Porto (2002) oraz na II Konferencji Onkologii Dziecięcej w Rzymie (2003).

W kolejnych wątkiem mojej działalności naukowej były badania dotyczące polimorfizmu genu *MDR1* (C3435T) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nawiązałam współpracę z panem doktorem Krzysztofem Jamroziakiem z Kliniki Hematologii UM w Łodzi oraz zespołem pana profesora Marka Mirowskiego (Kierownik Zakładu Biochemii Farmaceutycznej i Biologii Molekularnej UM w Łodzi). Przeprowadzone badania pozwoliły na wykazanie wpływu polimorfizmu genu *MDR1* na występowanie oraz przebieg kliniczny ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Wyniki tej pracy zostały opublikowane w European Journal of Haematology, 2004 (liczba cytowań – 141, wg Web of Science).

Wraz z panią doktor Moniką Bulas wykazałam związek polimorfizmu genu receptora steroidowego (*NR3C1*) z przebiegiem klinicznym chorób limfoproliferacyjnych u dzieci. (Onkologia Polska 2008),

Badania prowadzone wspólnie z panią doktor Agatą Pastorczak dotyczące zespołu Nijmegen oraz wpływu mutacji w genie *NBN* oraz innych rzadkich mutacji: 7p12.2 (*IKZF1*), 9p21

(*CDKN2A*), 10q21.2 (*ARID5B*) and 14q11.2 (*CEBPE*) na ryzyko występowania ostrej białaczki limfoblastycznej oraz zajęcia ośrodkowego układu nerwowego zaowocowały publikacjami: Pediatric Blood and Cancer 2011 oraz Leukemia Research 2011.

Kolejnym efektem dociekań w tym aspekcie był kazuistyczny opis pacjentki z zespołem Nijmegen oraz wtórną ostrą białaczką szpikową z rearanżacją 11q23 zamieszczony wspólnie z doktor Agatą Pastorczak w Pediatric Blood and Cancer 2014.

Związek polimorfizmu genu syntetazy asparaginowej z przebiegiem klinicznym dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej wykazałam prowadząc dalsze wspólne badania z panią doktor Agatą Pastorczak (Leukemia Research 2014)

Wraz z panem doktorem Patrykiem Górniakiem oceniłam wpływ polimorfizmu genu *IKZF1* na wiek w chwili rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej. (Leukemia Lymphoma 2014)

Nawiązałam współpracę z zespołem Pana Profesora Tomasza Szczepańskiego z Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach Projektu KBN dotyczącego charakterystyki biologicznej i klinicznej ostrych białaczek u dzieci z rearanżacjami genu MLL (Nr. 2P 05 409530). Wyniki tych analiz zostały zaprezentowane na IV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białowieży (2008).
Dalsza współpraca z zespołem pana profesora Tomasza Szczepańskiego dotycząca ostrej białaczki T-komórkowej zaowocowała 3 publikacjami, których pierwszym autorem jest pani doktor Monika Kraszewska (Leukemia Lymphoma 2012, Leukemia 2012, Blood Cells Molecules and Disease 2013).

Ad.3. Leczenie podtrzymujące remisję w ostrej białaczce limfoblastycznej

Badania, które prowadziłam w ramach pracy własnej UM w Łodzi w latach 2008-2010 dotyczyły oceny skuteczności i toksyczności leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym remisję u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (Nr. 502-11-747).

Przeprowadziłam badania metodą ciągłego monitorowania glikemii (CGM) u dzieci w trakcie leczenia podtrzymującego remisje ostrej białaczki limfoblastyczej, stwierdzając zwiększoną częstość incydentów hipoglikemii oraz nieprawidłowe parametry zmienności glikemii, co może być jednym z niedocenianych, a istotnych powikłań terapii. (Leukemia Lymphoma 2011)

Kontynuując badania w tym zakresie nawiązałam współpracę z zespołem pana profesora Ireneusza Majsterka (Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Łodzi) i wspólnie z panią doktor Małgorzatą Stańczyk przeprowadziłam badanie dotyczące roli zaburzeń mechanizmów naprawy DNA obserwowanych podczas leczenia metotreksatem i merkaptopuryną. (Mutation Research 2012)

Współpraca z panem profesorem Robertem Zakrzewskim (Zakład Dydaktyki Chemii UŁ) zaowocowała opracowaniem nowej metody oznaczania merkaptopuryny w moczu przy

użyciu HPLC, która została zastosowana u dzieci z ostra białaczka limfoblastyczą w trakcie leczenia podtrzymującego remisję. (Bioanalysis 2013)

Ad. 4. Inne choroby nowotworowe u dzieci

Kolejnym aspektem mojej działalności był współudział w organizacji ogólnopolskiego programu naukowo-badawczego diagnozowania i leczenia złośliwych guzów zarodkowych o lokalizacji pozamózgowej u dzieci w ramach projektu badawczego finansowanego przez Komitet Badań Naukowych w latach 2003-2005 (Nr. 0728/P05/99/16). Efektem tej wieloośrodkowej współpracy było szereg publikacji powstałych wspólnie z panem doktorem Stefanem Popadiukiem. Dokonana w nich została analiza skuteczności programu leczenia guzów sznurów płciowych u dzieci w Polsce (Medycyna Wieku Rozwojowego 2006) oraz analiza niepowodzeń terapeutycznych w programie leczenia złośliwych guzów germinalnych u dzieci (Medycyna Wieku Rozwojowego 2005). Dalsza wielośrodkowa współpraca w zakresie diagnostyki i leczenia guzów germinalnych była koordynowana przez panię Profesor Elżbietę Drożyńską czego efektem było porównanie przebiegu leczenia oraz odrębności diagnostyczno-terapeutycznych w dwóch przedziałach wiekowych, poniżej i powyżej 10 roku życia (Medycyna Wieku Rozwojowego 2011).

5.4. Nagrody i wyróżnienia

2003 - Nagroda Zarządu Oddziału Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Lekarskiego za wykład „Nowotwory wieku dziecięcego – wczesna diagnostyka szansą na wyleczenie"

2014 - Nagroda Naukowa I stopnia J. M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w roku 2013: za cykl publikacji dotyczących badań nad chorobami nowotworowymi wieku dziecięcego

2014 - Nagroda Naukowa I stopnia J. M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w roku 2013: za cykl prac badawczych nad diagnostyką i leczeniem chorób nowotworowych

2016 - II nagroda VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej za prace pt.: Ewerolimus normalizuje nieprawidłowy profil mikroRNA u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i guzem SEGA.

2016 - Nagroda Naukowa I stopnia J. M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za osiągnięcia w dziedzinie naukowej w roku 2016: za cykl prac opisujący efekty terapii stwardnienia guzowatego za pomocą inhibitorów mTOR

Joanna Trelińska

Dr n. med. Joanna Trelińska