

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Dominika Małgorzata Januś (nazwisko rodowe Daniec)

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- Dyplom ukończenia studiów wyższych medycznych na kierunku lekarskim z wynikiem bardzo dobrym- Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (WL CM UJ), Nr 1200/16/97
- Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza nr 8040136
- Dyplom uzyskania stopnia doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z dnia 26 listopada 2004 roku. Tytuł rozprawy: *„Gęstość mineralna kości u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych hormonem wzrostu”*. Promotor w przewodzie doktorskim: Prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie pediatrii, 30.03.2006, dyplom nr 0723/2006.1/3, Państwowa Komisja Egzaminacyjna Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie endokrynologii, 22.11.2011, dyplom nr 0741/2011.2/7, Państwowa Komisja Egzaminacyjna Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Dyplom uzyskania stopnia specjalisty w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, 29.11.2016, dyplom nr 0796/2016.2/1, Państwowa Komisja Egzaminacyjna Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego nr P/1091/2016 potwierdzający kwalifikacje do samodzielnego wykonywania badań USG w zakresie pediatrii.

3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych:

1998- i nadal, Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii PAIP CMUJ

(Obecnie Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Instytut Pediatrii, WL UJ), asystent, od 2009 r. adiunkt.

2006-2008 Department of Child Health, Wales University, Cardiff, European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) Research Fellowship, research fellow, opiekunowie: Prof. John W. Gregory, Prof. Marian Ludgate, Dr Bronwen Evans.

Z Kliniką Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedry Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CM UJ (obecnie Instytut Pediatrii WL UJ) jestem związana od trzeciego roku studiów. W ramach Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży pod opieką Prof. dr hab. med. Hanny Działkowiak oraz dr Grażyny Glonek, a także indywidualnego toku studiów z poszerzeniem programu w zakresie pediatrii i endokrynologii dziecięcej rozwijałam umiejętności praktyczne oraz zdobywałam pierwsze doświadczenia w pracy naukowej przygotowując prezentacje na Studenckie Konferencje Naukowe. Uczestniczyłam w XXXV i XXXVI Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studentów Medycyny (V i VI Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny) w Krakowie, na których przedstawiłam dwie prace powstałe pod kierunkiem Prof. dr hab. Hanny Działkowiak: w 1997 r- Analiza wyników leczenia hormonem wzrostu dzieci z niedoczynnością podwzgórzowo- przysadkową, w 1998 r- Wstępna ocena densytometryczna układu

kostnego u dzieci leczonych hormonem wzrostu. Praca ta zdobyła pierwszą nagrodę w sesji plakatowej.

W czasie studiów w ramach wymiany studenckiej odbywałam szkolenie pediatryczne w szpitalach pediatrycznych w Lionie (Hôpital Debrousse) i Bordeaux (Faculté de Medecine Victor Pachon, Université Bordeaux 2). W czasie stażu podyplomowego otrzymałam 3 miesięczne stypendium badawcze w laboratorium Kliniki Immunologii, Alergologii i Reumatologii Universitaire Instelling Antwerpen w Belgii, gdzie wykonywałam testy immunologiczne (fenotypowanie limfocytów T i B, chemotaksja, fagocytoza, czynność komórek NK) oraz testy transformacji limfocytów, a także uczyłam się technik wykorzystywania materiału biologicznego do badań naukowych (kierownik Kliniki- Prof. W. J. Stevens).

Po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim UJ i stażu podyplomowego, w 1998 roku rozpoczęłam pracę w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii UJ CM na etacie naukowo-dydaktycznym (1998-2009 –asystent, 2009- nadal, adiunkt). Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie pediatrii odbywałam w latach 2000-2005 w II Klinice Chorób Dzieci Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie pod kierownictwem Prof. dr hab. med. Krzysztofa Fyderka. W marcu 2006 roku uzyskałam tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii. W 2004 roku obroniłam pracę doktorską pt. „Gęstość mineralna kości u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki leczonych hormonem wzrostu”, której część jest opublikowana (Prz. Lek. 2010: T. 67, nr 11, s. 1160-1167). W 2004 r. odbyłam 3 miesięczne stypendium jako clinical fellow w Department of Child Health, University of Wales w Cardiff w ramach European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) Clinical Fellowship. Podczas tego stypendium obok stażu klinicznego, pracowałam w Centre for Endocrine and Diabetes Sciences pod nadzorem Prof. Marian Ludgate i uczestniczyłam w badaniach nad wpływem aktywacji receptora TSH na metabolizm tkanki tłuszczowej. Wykonywałam badania metodą QRT-PCR dla oceny transkryptów C/EBP β , PPAR γ , LPL oraz UCP-1 w tkance tłuszczowej oczodołowej pacjentów z chorobą Gravesa –Basedowa i oftalmopatią Gravesa. W latach 2006-2008 pracowałam jako research fellow w Department of Child Health, University of Wales, w Cardiff w Wielkiej Brytanii, w ramach ESPE Research Fellowship, pod nadzorem Prof. Johna Gregory'ego i Dr Bronwen Evans. Podczas tego stypendium wykorzystywałam dotychczas zdobyte umiejętności laboratoryjne i opracowywałam metodę generacji osteoklastów w hodowli komórkowej mononuklearnych komórek krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) w obecności M-CSF i RANKL, wykorzystując tę metodę w badaniach *in vitro* u dzieci i dorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki. W latach 2008-2011 odbyłam szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie endokrynologii, które zakończyłam uzyskując tytuł specjalisty w listopadzie 2011 roku. W 2016 roku decyzją Ministra Zdrowia uznającego mój dotychczasowy dorobek naukowy i zawodowy, zostałam zakwalifikowana do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, który zdałam w listopadzie 2016 roku. W 2016 roku po odbyciu szkolenia w ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego zakończonego egzaminem teoretyczno-praktycznym uzyskałam certyfikat potwierdzający kwalifikacje do samodzielnego wykonywania badań USG w zakresie pediatrii.

Wynikiem mojej dotychczasowej pracy naukowej jest współautorstwo lub autorstwo 31 publikacji oryginalnych (w 15 jestem pierwszym autorem), 9 kazuistycznych (w 2 jestem pierwszym autorem), 2 poglądowych, 4 rozdziałów w podręcznikach (a 10 w trakcie przygotowania do druku) oraz 53 doniesień zjazdowych.

Nagrody lub wyróżnienia krajowe i międzynarodowe:

1. stypendium naukowe w trakcie studiów na Wydziale Lekarskim CM UJ
2. 14.10.1999- stypendium doktoranckie dla Asystentów Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w roku akademickim 1999/2000
3. 3.09.2000: I miejsce na liście rankinowej wg uzyskanej ilości punktów w kwalifikacji do odbycia szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie pediatrii
4. 2005- praca: D. Januś, G.R.C. Baker, D. Fuhrer, M. Ludgate. Aktywacja receptora tyreotropinowego (TSHR) w preadipocytach stymuluje wczesne, a hamuje późne fazy adipogenezy otrzymała dyplom za najlepszą pracę przedstawioną na III Zjeździe-XV Sympozjum PTED, Międzyzdroje, 6-8.10.2005
5. 2005- III Zjazd-XV Sympozjum PTED, Międzyzdroje, 6-8.10.2005, publikacja: Szeląg-Tyrawa K., Starzyk J, Januś D. Ocena wzrostu końcowego u dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy. Endokrynologia Pediatryczna, 2004; 3(4):43-47- została wyróżniona w Konkursie o Nagrodę Tomasza E. Romera za najlepszą pracę z zakresu endokrynologii pediatrycznej w roku 2004.
6. ESPE, Istambuł, Turcja, 2008 -prezentowana przeze mnie praca została nominowana do ESPE President Poster Awards: Janus, D.et al. 2008. The effects of recombinant human growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on human osteoclasts [Abstract]. Hormone Research 70(S1), pp. 80-80.

Ważną część mojego dorobku naukowego stanowią prace wykonane wspólnie ze studentami pracującymi w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, którego byłam opiekunem. Pod moją opieką powstało 5 artykułów opublikowanych w czasopiśmie polskich i zagranicznych oraz 14 doniesień zjazdowych (w tym 6 zagranicznych).

W czasie mojej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży brałam czynny udział w organizacji konferencji naukowych i szkoleniowych, a także obozów letnich dla pacjentów naszej Kliniki chorujących na cukrzycę, na których pracowałam jako lekarz i opiekun.

Od 2017 roku współpracuję z wydawnictwem Medycyna Praktyczna opracowując materiały szkoleniowe o tematyce związanej z endokrynologią dziecięcą.

4. Osiągnięcie wynikające 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 osiągnięcia naukowego:

„Próba optymalizacji wykrywania raka brodawkowatego tarczycy u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy z zastosowaniem ultrasonografii”

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (IF=7.086):

1. **Dominika Januś**, Małgorzata Wójcik, Anna Kalicka-Kasperczyk, Grażyna Drabik, Łukasz Wyrobek, Anna Wędrychowicz, Jerzy B. Starzyk.

Novel insights in ultrasound evaluation of thyroid gland in children with papillary thyroid carcinoma.

Neuroendocrinol. Lett. 2017 : Vol. 38, nr 5, s. 367-374.

Impact Factor ISI: 0.754

Punktacja MNiSW: 15.000

2. **Dominika Januś**, Małgorzata Wójcik, Grażyna Drabik, Łukasz Wyrobek, Jerzy B. Starzyk.

Ultrasound variants of autoimmune thyroiditis in children and adolescents and their clinical implication in relation to papillary thyroid carcinoma development.

J. Endocrinol. Invest. 2018 : Vol. 41, nr 3, s. 371-380.

Impact Factor ISI: 3.166

Punktacja MNiSW: 15.000

3. **Dominika Januś**, Małgorzata Wójcik, Anna Taczanowska, Piotr Sołtysiak, Anna Wędrychowicz, Dorota Roztoczyńska, Grażyna Drabik, Łukasz Wyrobek, Jerzy B. Starzyk.

Follow-up of parenchymal changes in the thyroid gland with diffuse autoimmune thyroiditis in children prior to the development of papillary thyroid carcinoma.

J Endocrinol Invest. 2018 Jun 5. doi: 10.1007/s40618-018-0909-x. [Epub ahead of print]

Impact Factor ISI: 3.166

Punktacja MNiSW: 15.000

c) Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Publikacja 1

Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (AZT) jest najczęstszą przyczyną nabytej pierwotnej niedoczynności tarczycy u dzieci. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowalności na AZT, które wg różnych autorów może występować nawet u prawie 2% dzieci i 10% nastolatków. Rak brodawkowy tarczycy (RBT) stanowi powyżej 90% przypadków zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowalności na raka brodawkowego tarczycy (RBT), a także wzrost częstości zachorowania na RBT współistniejącego z AZT u dzieci i młodzieży. U dzieci współistnienie RBT z AZT szacuje się na 6,3–43% zależnie od badanej grupy.

Celem badań opisanych w publikacji nr 1 była kliniczna, w tym ultrasonograficzna charakterystyka pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy rozpoznany w latach 2000–2016 w naszej Klinice. W badanej grupie pacjentów współistnienie RBT z AZT stwierdzono aż u 50% dzieci. Główną przyczyną skierowania pacjentów, u których wykryto RBT do endokrynologa było wole. U żadnego z pacjentów z RBT i AZT nie stwierdzono jawnej niedoczynności tarczycy, u 50% stwierdzono eutyreozę, a u 50% stwierdzono umiarkowanie zaburzoną czynność tarczycy (u 41,7% stwierdzono subkliniczną niedoczynność tarczycy, a u 1 pacjentki nadczynność tarczycy). Sonograficzna charakterystyka RBT była heterogenna. Zmiany ogniskowe, które potwierdzono jako RBT były w większości przypadków (83%) hipoechogenne, rzadziej normoechogenne z „halo”, z /bez mikrozwapnień, z/bez zwiększonego unaczynienia. U 57,1% dzieci stwierdzono, iż złośliwa zmiana hipoechogenna była otoczona hiperechogenną „otoczką”. W badaniu histopatologicznym tej struktury stwierdzono włóknienie, mikrozwapnienia i ogniska infiltracji limfocytarnej. Raka brodawkowego tarczycy o wielkości < 1 cm (mikroraka, mikroRBT) rozpoznawano częściej u pacjentów z AZT. Średnia wielkość zmiany ogniskowej będącej RBT u pacjentów z AZT była mniejsza niż u pacjentów z RBT bez AZT. W badanej grupie pacjentów aż u 40% dzieci z mikroRBT stwierdziliśmy obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyi. U pacjentów pediatrycznych z AZT i RBT naturalny przebieg RBT lub mikroRBT (tj. zmiany poniżej 1 cm) nie był mniej agresywny niż u pacjentów z RBT bez AZT.

W badaniu USG w autoimmunizacyjnym zapaleniu tarczycy zwykle obserwuje się mniej lub bardziej nasilone obszary hipoechogenne (odpowiadające naciekom limfocytarnym) w miększu tarczycy, natomiast analiza miększu tarczycy wokół zmiany ogniskowej w grupie naszych pacjentów pediatrycznych z RBT wykazała, iż proces zapalny w tarczycy nie był nasilony. U 70% pacjentów z RBT i AZT i u wszystkich pacjentów z RBT bez współistniejącego AZT wykazano w badaniu USG, że miąższ tarczycy otaczający zmianę ogniskową był normoechogeny. Biorąc pod uwagę różnice w obrazie sonograficznym między typowym obrazem AZT i obrazem tarczycy u pacjentów z RBT współistniejącym z AZT powstało pytanie, czy reakcja autoimmunizacyjna mogłaby być w tej grupie pacjentów wtórna do raka brodawkowego tarczycy.

Wyniki naszych badań są zgodne z badaniami Paparodisa, który wskazuje, że rodzaj i nasilenie procesu autoimmunizacyjnego w miększu tarczycy (bardziej zaawansowane, „destructive”, z jawną niedoczynnością tarczycy vs mniej zaawansowane z kliniczną eutyreozą lub skompensowaną niedoczynnością tarczycy) mogą mieć znaczenie dla rozwoju raka brodawkowego tarczycy. Paparodis wskazuje, że pacjenci z mniej zaawansowanym procesem zapalnym w tarczycy mają większe ryzyko rozwoju RBT niż pacjenci ze znacznie nasilonym procesem destrukcji tarczycy (Paparodis et al. 2014). Te obserwacje mogą sugerować, iż proces autoimmunizacji jest w tej grupie pacjentów wtórny do RBT.

Uznanie autoimmunizacyjnej choroby tarczycy za stan przedrakowy raka brodawkowego tarczycy w populacji dziecięcej miałoby dość istotne kliniczne znaczenie biorąc pod uwagę obserwowany w wielu krajach wzrost zachorowań na autoimmunizacyjną chorobę tarczycy u dzieci i młodzieży. Powstaje pytanie, czy autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy współistniejące z RBT jest stanem przedrakowym RBT, jest chorobą współwystępującą z RBT niezależnie, czy też jest rodzajem reakcji układu immunologicznego w odpowiedzi na obecność komórek nowotworowych RBT.

Publikacja 2

Wieloletnie własne obserwacje ultrasonograficzne u poszczególnych pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, jak również dane literaturowe dotyczące głównie pacjentów dorosłych, wskazują na występowanie indywidualnych różnic przebiegu AZT. Określenie

ultrasonograficznych cech typu AZT predysponującego do zachorowania na raka brodawkowego tarczycy ma zatem istotne znaczenie poznawcze, ale też praktyczne. Praca w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży i możliwość wykonywania badań ultrasonograficznych umożliwiły mi przeprowadzenie analiz mających na celu optymalizację strategii diagnostycznej u pacjentów z AZT i wczesne wykrywanie raka tarczycy u dzieci. Badania te obejmowały określenie typów ultrasonograficznych AZT oraz charakterystykę obrazu sonograficznego tarczycy u tych pacjentów z AZT, u których rozpoznano raka brodawkowego tarczycy.

Ultrasonograficzne cechy autoimmunizacyjnej choroby tarczycy są różnorodne, co może odzwierciedlać różny stopień nasilenia procesu autoimmunizacyjnego w tkance tarczycy. W publikacji nr 2 zidentyfikowaliśmy 5 najczęstszych typów ultrasonograficznych autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy (AZT) u dzieci i młodzieży (które w publikacji nr 3 zaproponowaliśmy podzielić na dwie grupy):

I. Uogólnione autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (81,1 %) (ang. autoimmune thyroiditis (AIT) variant with diffuse thyroiditis) obejmujące kolejno:

1. 35%- zapalenie obejmujące całą tarczycę, z obniżoną echogenicznością i widocznymi normoechogennymi pasmami (przegrodami) (ang. diffuse thyroiditis with a hypoechogenic background and normoechogenic parenchyma),
2. 30%- zapalenie obejmujące całą tarczycę z obecnymi rozległymi nieregularnymi obszarami hipoechogennymi (ang. diffuse thyroiditis with irregular background),
3. 11,7%- wariant AZT z licznymi drobnymi obszarami hipoechogennymi (mikronodulacjami, pseudoguzkami) (ang. micronodulations),
4. 3,9% wariant AIT z obniżoną echogenicznością.

II. Wariant guzkowy AZT z normoechogenną nieregularną strukturą tarczycy (18,9%).

W całej grupie pacjentów z AZT raka brodawkowego tarczycy wykryto u 4,5% pacjentów. W publikacji tej potwierdziliśmy, że pacjenci pediatryczni z wariantem guzkowym AZT z normoechogenną parenchymą mają zwiększone ryzyko rozwoju raka brodawkowego tarczycy, gdyż u 25% dzieci z tym wariantem AZT zdiagnozowano RBT, podczas gdy RBT nie wykrywano u pacjentów z pozostałymi wariantami AZT. Dane te są zbliżone do wyników innych nielicznych prac pediatrycznych. Wyniki te również mogłyby wskazywać, że wariant AZT z normoechogenną parenchymą może być odrębną jednostką chorobową. U większości pacjentów z RBT ogniskowa zmiana złośliwa była hipoechogenna, rzadziej izoechogenna z hipoechogennym „halo”, a u jednego pacjenta wykryto wariant „diffuse sclerosing” RBT wypełniający całą tarczycę i przerzutujący do okolicznych węzłów chłonnych. We wszystkich przypadkach RBT echogeniczność tarczycy była zwiększona w porównaniu do echogeniczności mięśni mostkowo-tarczowych, mostkowo-gnykowych, łopatkowo-gnykowych i mostkowo-obojęczykowo-sutkowych.

Analiza skanów USG wykazała wyraźne różnice w echogeniczności tarczycy pomiędzy pacjentami z AZT bez zmian ogniskowych a pacjentami z AZT i RBT. W tej pierwszej grupie echogeniczność tarczycy wykazywała typowe cechy sonograficzne uogólnionej infiltracji limfocytarnej w postaci obszarów hipoechogennych mniej lub bardziej nasilonych, natomiast w grupie drugiej miększa tarczycy wokół zmiany złośliwej był normoechogenny, a struktura niejednorodna, przebudowana guzkowo. Widoczne różnice echogeniczności mogłyby potwierdzać hipotezę, że wariant guzkowy z normoechogenną parenchymą jest prawdopodobnie inną jednostką chorobową niż najczęściej

stwierdzana postać uogólnionego zaawansowanego procesu zapalnego tarczycy u większości pacjentów. Obserwowana zwiększona echogeniczność tarczycy mogłaby być również wtórna do obecności jeszcze niewidocznego sonograficznie procesu nowotworowego.

Analiza kliniczna całej grupy pacjentów z AZT wykazała u 47,5% pacjentów niedoczynność tarczycy (u 54,1% skompensowaną tj. subkliniczną, a u 45,9% jawną niedoczynność tarczycy), u 36,8% eutyreozę i u 15,6% nadczynność tarczycy w momencie rozpoznania AZT. W zgodności z innymi badaniami stwierdzającymi stan eutyreozy w momencie rozpoznania AZT u większości dzieci, 62,5% naszych pacjentów nie wymagało leczenia tyreologicznego w momencie postawienia diagnozy AZT.

W zgodności z innymi pracami dotyczącymi głównie pacjentów dorosłych, zaburzenia czynności tarczycy najczęściej występowały u pacjentów z uogólnionym procesem zapalnym tarczycy w porównaniu z pacjentami z wariantem guzkowym AZT. U pacjentów z wariantem guzkowym AZT z normoechogenną parenchymą stwierdziliśmy statystycznie niższe stężenia TSH, TPOAb i TgAb w porównaniu do innych wariantów AZT. Nasze obserwacje są zgodne z hipotezą Papanicolaoua, iż pacjenci u których proces destrukcji miąższu tarczycy jest mniej zaawansowany są w grupie ryzyka rozwoju RBT.

Co nowego wnoszą nasze obserwacje:

1. Propozycja umieszczenia dzieci z wariantem guzkowym AZT i normoechogenną parenchymą w grupie ryzyka rozwoju RBT
2. Dodatkowo, przedstawiona klasyfikacja wariantów sonograficznych AZT jest relatywnie nowa w populacji dziecięcej i stanowi podstawę do dalszych badań nad patogenezą RBT u dzieci.

Publikacja 3

Dzięki możliwości wykonywania badań ultrasonograficznych tarczycy w Poradni Endokrynologicznej Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży nasi pacjenci są objęci monitorowaniem przebiegu chorób tarczycy, w tym AZT, zgodnie z polskimi rekomendacjami diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci.

Obserwacje ultrasonograficzne przedstawione w publikacji nr 3 stanowią kontynuację dotychczasowych badań mających na celu opracowanie strategii wczesnego wykrywania RBT w AZT. Celem pracy było przedstawienie charakterystyki sonograficznej tarczycy pacjentów z AZT, u których w momencie rozpoznania AZT nie stwierdzano zmiany ogniskowej, a u których w trakcie dalszego monitorowania USG wykryto zmianę ogniskową potwierdzoną histopatologicznie jako rak brodawkowaty tarczycy. Celem pracy było również przedstawienie zmian w parenchymie tarczycy zachodzących przed rozwojem widocznej w USG złośliwej zmiany ogniskowej. Po raz pierwszy wykazaliśmy, że do rozwoju zmiany ogniskowej doszło po średnio 4,6 latach od wykrycia AZT (podobną obserwację opisali również autorzy włoscy u dorosłych). Wykazaliśmy, że najkrótszy czas od ostatniego badania USG do wykrycia zmiany ogniskowej złośliwej wynosił 6 miesięcy. Ponadto wykazaliśmy, że u dzieci tempo wzrastania zmiany złośliwej jest bardzo szybkie, z podwojeniem lub potrojeniem objętości zmiany ogniskowej w ciągu 6-8 miesięcy obserwacji przed wykonaniem biopsji tarczycy. Wszystkie dzieci z AZT, u których rozpoznano RBT zgłosiły się po raz pierwszy do endokrynologa z powodu wola i subklinicznej niedoczynności tarczycy. Wykazaliśmy, na co szczególną uwagę zwrócili recenzenci, że włączenie tyroksyny, która spowodowała zmniejszenia się rozmiarów wola i osiągnięcie eutyreozy nie zapobiegło pojawieniu się zmiany nowotworowej.

W publikacji nr 3 przedstawiliśmy ultrasonograficzny monitoring zmian miększu tarczycy z AZT przed rozwojem potwierdzonego histopatologicznie RBT. U połowy naszych pacjentów, którzy rozwinęli RBT, USG wykonane przed rozwojem zmiany ogniskowej wykazywało normoechogenną parenchymę, a u połowy echogeniczność tarczycy była obniżona, z nieregularnymi chaotycznymi pasmami podścieliska. W trakcie kilkuletniego monitorowania sonograficznego nie obserwowaliśmy pojawienia się typowych zmian dla AZT, natomiast u wszystkich pacjentów zaobserwowaliśmy wzrost echogeniczności tarczycy, prawdopodobnie wskutek postępującego procesu włóknienia miększu i pojawienie się pojedynczej zmiany ogniskowej, potwierdzonej u wszystkich pacjentów jako RBT.

Nasz cykl prac wpisuje się w nurt publikacji dotyczących współistnienia RBT z AZT. W literaturze toczy się dyskusja dotycząca próby odpowiedzi na pytania czy guzkowy wariant AZT z obecnym normoechogennym podścieliskiem będącym „rezydualną” tkanką tarczycy stwierdzany u pacjentów z RBT nie jest inną chorobą niż najczęściej spotykany „diffuse thyroiditis” (rozległy proces zapalny) oraz czy u pacjentów z RBT proces autoimmunizacji mógłby być wtórny do obecności niewykrytego jeszcze mikroraka brodawkowatego tarczycy.

W publikacji nr 2 i 3 wykazaliśmy, że pacjenci z rozlanymi postaciami AZT częściej wykazywali zaburzenia czynności tarczycy niż pacjenci z AZT, u których wykryto RBT, obserwacje te były również opisywane u pacjentów dorosłych. W pracy nr 3 wykazaliśmy, że istnieją zasadniczo dwa główne typy AZT: 1. uogólniony proces zapalny obejmujący cztery warianty AZT oraz 2. normoechogenny wariant AZT. Papanicolaou oraz Imam przedstawili przypuszczenie, że u pacjentów z AZT w eutyreozie lub subklinicznej hipotyreozy i z niskimi mianami stężeń TPOAb może występować inny rodzaj zaburzenia immunologicznego, które nie prowadzi do całkowitego uszkodzenia tarczycy albo też mikrorak wpływa na immunoregulację lub wywołuje autoimmunizację w procesie zwanym „cancer immunoediting”. Podobnie Ehlers i Schott sugerowali, iż przyczyną wywołania odpowiedzi autoimmunizacyjnej (w AZT z umiarkowanie wysokimi stężeniami TPOAb lub TgAb) jest obecność jeszcze nie wykrytego mikroraka brodawkowatego tarczycy. Papanicolaou również podał związek pomiędzy długością trwania AZT i rozwojem RBT, dowodząc, że krótszy czas trwania AZT korelował z wystąpieniem RBT. Również autorzy włoscy wykazali, iż szczyt zachorowania na RBT jest poprzedzony o około 5 lat szczytem zachorowalności na AZT, sugerując możliwy wpływ czynników środowiskowych na wzrost zachorowalności na AZT i onkogenezę w tarczycy. Nasze kliniczne i ultrasonograficzne obserwacje opublikowane w powyższym cyklu prac mogą potwierdzać hipotezę, że u pacjentów z AZT z normoechogennym obrazem tarczycy w badaniu USG, reakcja autoimmunizacyjna może być wtórna do RBT. Dlatego też po raz pierwszy w publikacji nr 3 sugerujemy, że nie tylko wariant guzkowy AZT, ale też wariant AZT z normoechogenną parenchymą może być oddzielną jednostką chorobową, a być może objawem sonograficznym zespołu paraneoplastycznego.

W publikacji nr 3 proponowaliśmy, iż wprowadzenie regularnego monitorowania pacjentów z AZT, w tym pacjentów, u których proces destrukcji tarczycy jest niewielki, umożliwia wczesne wykrywanie zmian ogniskowych, co umożliwia doszczętny zabieg chirurgiczny i odstąpienie od radiojodoterapii u większości pacjentów pediatrycznych z RBT. Doszczętność zabiegu chirurgicznego jest istotna w kontekście doniesień dotyczących potencjalnych wczesnych i późnych efektów ubocznych radiojodoterapii pacjentów pediatrycznych (w tym rozwoju wtórnych nowotworów).

Wydaje się, iż przedstawione przez nas wyniki sonograficznego monitoringu pacjentów pediatrycznych z AZT są praktyczne i mogą być punktem wyjścia do dalszych badań nad patogenezą RBT u dzieci z AZT.

Podsumowanie:

1. Współistnienie AZT i RBT stwierdziliśmy u 50% pacjentów, częściej niż w innych publikacjach pediatrycznych, co wskazuje na konieczność regularnego monitorowania ultrasonograficznego pacjentów z AZT zgodnie z wytycznymi polskimi i ATA.
2. Morfologia RBT u dzieci i młodzieży jest różnorodna: przeważają zmiany hipoechogenne, otoczone hiperechogennym obszarem, ale opisaliśmy również RBT w zmianach normoechogennych otoczonych hipoechogennym „halo”, jak również w zmianie ogniskowej o mieszanej echogeniczności z hipoechogennym „halo”.
3. Brak mikrozwapnień lub brak zwiększonego unaczynienia zmiany ogniskowej nie powinno dyskwalifikować pacjenta pediatrycznego z biopsji tarczycy.
4. U pacjentów pediatrycznych z AZT i RBT naturalny przebieg RBT lub mikroRBT (tj. zmiany poniżej 1 cm) nie jest mniej agresywny niż u pacjentów z RBT bez AZT.
5. Ponieważ, aż u 40% pacjentów pediatrycznych z mikroRBT stwierdziliśmy obecność przerzutów w węzłach chłonnych, całkowita tyreoidektomia z weryfikacją węzłów chłonnych jest leczeniem z wyboru niezależnie od wielkości RBT.
6. Wyróżnia się dwa typy ultrasonograficzne AZT: uogólniony proces zapalny obejmujący cztery podtypy AZT oraz typ normoechogeny AZT.
7. Pacjenci z wariantem guzkowym z normoechogenną parenchymą są w grupie ryzyka rozwoju RBT.
8. Wydaje się, iż pacjenci z AZT z wolem, w eutyreozy lub w subklinicznej hipotyreozy z normoechogenną tarczycą w badaniu USG, powinni mieć wykonywane kontrolne badania USG 1-2 razy w roku przez pierwsze lata od zachorowania na AZT, biorąc pod uwagę, że średni odstęp czasu od diagnozy AZT do wykrycia RBT wynosi około 4-5 lat.
9. Wydaje się, że ultrasonograficzny normoechogeny wariant AZT u pacjentów z wolem, eutyreozą lub subklinikzną niedoczynnością tarczycy jest prawdopodobnie jednym z objawów zespołu paraneoplastycznego, co mogłoby potwierdzać hipotezę, iż proces autoimmunizacji tarczycy mógłby być w tej grupie pacjentów wtórny do RBT.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Analiza bibliometryczna dorobku naukowego

Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania: 31,903

-prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, wchodzące w skład osiągnięcia IF: 7,086

-prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych nie wchodzące w skład osiągnięcia IF: 24,817

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 131

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (Wos): 5

Rozdział w podręczniku lub monografii: 4 (10 w trakcie druku)

Liczba streszczeń: 53

Szczegółowy wykaz publikacji i doniesień konferencyjnych oraz analiza bibliometryczna zostały zawarte w załącznikach nr 3 i 5 dołączonych do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

b) Tematyka publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Poza pracami wybranymi jako osiągnięcie w rozumieniu ustawy, mój pozostały, recenzowany dorobek naukowy obejmuje współautorstwo 28 prac oryginalnych (12 pierwszy autor), 2 prac poglądowych (1 pierwszy autor), 9 prac kazuistycznych (2 pierwszy autor) oraz 4 rozdziałów w podręczniku polskim i 10 w trakcie przygotowywania do druku.

Poniżej omawiane publikacje są wynikiem mojej pracy w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Instytutu Pediatrii UJ CM i dotyczą różnych zagadnień z zakresu endokrynologii dziecięcej.

Największy cykl prac poświęcony jest wrodzonemu przerostowi nadnerczy, kolejny cykl prac dotyczy chorób przysadki i podwzgórza. Kolejne prace dotyczą otyłości i jej powikłań, zaburzeń dojrzewania płciowego oraz chorób tarczycy.

Choroby nadnerczy

W trakcie pracy w Poradni Endokrynologicznej Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży przez kilka lat opiekowałam się grupą pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy. Moje zainteresowania naukowe związane z chorobami nadnerczy rozwijałam i realizowałam w projekcie badawczym poświęconym optymalizacji leczenia dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy (wpn). Dzięki współpracy z Zakładem Genetyki I Kliniki Chorób Dzieci u większości pacjentów z wpn wykonano analizę molekularną określającą ich genotyp, wykazując rozkład alleli u naszych pacjentów typowy dla populacji wschodnio-europejskiej. Efektem tej współpracy są dwie publikacje, w których wykazaliśmy korelacje fenotypowo-genotypowe w kontekście zaburzeń metabolicznych będących efektem ubocznym przewlekłego leczenia sterydami oraz przewlekłej hiperandrogenemii. W pracach tych wykonywaliśmy 24- godzinny pomiar ciśnienia tętniczego, pomiary ultrasonograficzne kompleksu intima –media tętnic szyjnych i aorty, a także ocenialiśmy skład ciała pacjentów za pomocą techniki bioimpedancji. W badaniu, w którym ocenialiśmy 24-o godzinne profile ciśnienia tętniczego oraz wskaźnik sztywności tętnicy (ang. ambulatory arterial stiffness index, AASI) wykazaliśmy, że zaburzenia naczyniowe były najbardziej nasilone u pacjentów z postacią klasyczną wpn z prostą wirylizacją oraz z postacią klasyczną z utratą soli z genotypami: Del/Del i Del/I2G (*Neuroendocrinol. Lett.* 2017 : Vol. 38, nr 7, s. 509-518). W kolejnej pracy oceniliśmy grubość kompleksu intima media tętnicy szyjnej wspólnej (CIMT) oraz aorty brzusznej (AIMT) u dzieci z wpn z niedoboru 21-hydroksylazy. W pracy tej wykazaliśmy, że wartości CIMT i AIMT były zależne od stężeń androgenów i niezależne od otyłości. Zaburzenia naczyniowe i metaboliczne były najbardziej nasilone u pacjentów z postacią klasyczną wpn z prostą wirylizacją oraz z postacią klasyczną z utratą soli z genotypem: Del/Del i u pacjentów z zaawansowanym wiekiem kostnym (*Neuroendocrinol. Lett.* 2017 : Vol. 38, nr 3, s. 154-162). Efektem

naszych prac było pogłębienie dotychczasowej wiedzy na temat patogenezy zaburzeń obserwowanych u pacjentów z wpn oraz wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania hydrokortyzonu w zależności od genotypu i postaci wrodzonego przerostu nadnerczy.

Znaczenie wpływu sposobu dawkowania hydrokortyzonu w patogenezie zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego wykazaliśmy także w pracy, w której analizowano 24-godzinny profil ciśnienia tętniczego u chorych przewlekłe leczonych glikokortykosteroidami z powodu wrodzonego przerostu nadnerczy i wtórnej niedoczynności nadnerczy (*J.Steroids Horm. Sci.*2013,s12). Wyniki tej pracy przyczyniły się również do modyfikacji sposobu dawkowania hydrokortyzonu i wdrożenia nieinwazyjnej metody oceny leczenia fludrokortyzonem u naszych pacjentów.

W kolejnej pracy opisaliśmy odległe następstwa przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami wrodzonego przerostu nadnerczy ze szczególnym zwróceniem uwagi na problem występowania nadciśnienia tętniczego i innych powikłań sercowo-naczyniowych i konieczność wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z wpn, zwłaszcza w trakcie okresu ich przejścia z ośrodka pediatrycznego do kliniki dorosłych (*Klin. Pediatr.* 2012 : Vol. 20, nr 2, s. 237-242).

Wykonywanie przesiewowych badań ultrasonograficznych jąder u pacjentów nastoletnich z wrodzonym przerostem nadnerczy umożliwiło wczesne wykrywanie rzadkiego powikłania, jakim są guzy jąder z resztkowej tkanki nadnerczowej (ang. testicular adrenal rest tumors, TART). Efektem tych obserwacji jest publikacja, w której opisaliśmy pochodzenie, diagnostykę różnicową i leczenie tych guzów (*Endocr. Pract.* 2014 : Vol. 20, nr 11, s. e219-e224).

Nowy objaw nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy u niemowlęcia z nawracającym zrostaniem warg sromowych mniejszych opisaliśmy w kolejnej publikacji dotyczącej chorób nadnerczy (*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012 : Vol. 25, nr 9-10, s. 1017-1021).

Publikacja, w której dokonaliśmy oceny wzrostu końcowego pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy (*Endokrynologia Pediatryczna*, 2004; 3(4):43-47)- została wyróżniona w Konkursie o Nagrodę Tomasza E.Romera za najlepszą pracę z zakresu endokrynologii pediatrycznej w roku 2004. W pracy tej wykazaliśmy między innymi, że obserwowane w pierwszych latach leczenia zwolnienie wzrastania, zarówno u dziewczynek, jak i chłopców nie jest głównym czynnikiem obniżającym wzrost końcowy.

Efektem pracy w Poradni Endokrynologicznej Dzieci i Młodzieży i konsultacji niemowląt z przejściowym izolowanym owłosieniem łonowym była publikacja poświęcona okresowi „mini-puberty of infancy” (*Clin. Pediatr.*2013 : Vol. 52, nr 7, s. 628-632).

Efektem współpracy z Kliniką Kardiologii Dziecięcej była publikacja przedstawiająca problemy diagnostyczne u pacjenta ze śluzakiem serca i cyklicznym zespołem Cushinga spowodowanym pierwotną pigmentowaną mikroguzkową chorobą nadnerczy (ang. primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD) w przebiegu zespołu Carneya (*Neuroendocrinol. Lett.* 2015 : Vol. 36, nr 3, s. 236-240).

Zagadnienia chorób nadnerczy przedstawiono także w rozdziale podręcznika.

Nabyte i wrodzone choroby przysadki i podwzgórza

Kolejny cykl prac jest poświęcony opiece nad pacjentami z wrodzonymi lub nabytymi chorobami okolicy podwzgórzowo-przysadkowej.

Kliniczne spektrum objawów wywołanych przez gruczolaki przysadki u dzieci i młodzieży opisaliśmy w pracy poglądowej poświęconej temu zagadnieniu (*Prz. Pediatr.* 2002 : Vol. 32, nr 2, s. 90-97). Kolejna praca poświęcona jest klinicznemu znaczeniu, wykrywanych w badaniach wykonywanych za pomocą rezonansu magnetycznego, ogniskowych zmian przysadki u dzieci z niskorosłością, w tym z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (m.in. spowodowaną mutacją w genie PROP-1) leczonych hormonem wzrostu (*Przegląd Pediatryczny* 2002, 32, 3, 193-198). W publikacji przedstawiającej wpływ 4-letniego leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu na wzrastanie, skład ciała oraz gęstość mineralną kości u dzieci z izolowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki i wielohormonalną niedoczynnością przysadki (w tym spowodowaną mutacją w genie PROP-1) przedstawiłam fragmenty mojej pracy doktorskiej (*Prz. Lek.* 2010 : T. 67, nr 11, s. 1160-1167). W pracy tej wykazałam, że chorzy z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (WNP) i mutacją w genie PROP-1 charakteryzują się niższym wzrostem, mniejszą wolumetryczną gęstością mineralną kości w odcinku lędźwiowym oraz większą zawartością tkanki tłuszczowej niż pacjenci z WNP bez mutacji w genie PROP-1 oraz z izolowaną somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP). Ponadto wykazaliśmy, że substytucja hormonem wzrostu korzystniej wpłynęła na wzrastanie, gęstość mineralną kości i skład ciała u chorych z WNP w porównaniu do chorych z SNP.

W pracy kazuistycznej przedstawiliśmy przypadek nastolatki, u której mimo niskorosłości, braku cech dojrzewania oraz występowania objawów niedoczynności nadnerczy (nawracających hipoglikemii, hiponatremii i niskiego ciśnienia tętniczego) wielohormonalną niedoczynność przysadki rozpoznano dopiero po rozwinięciu się pełnoobjawowego przełomu nadnerczowego z ciężką hipoglikemią i hiponatremią (*Am J Case Rep*, 2013; 14:507-510).

Zagadnienia dotyczące roli zaburzonego wydzielania hormonu wzrostu i obniżonego stężenia IGF-1 w patologii wzrastania u dzieci z IUGR opisaliśmy w kolejnej publikacji (*Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2001, 7, 2, 85-88).

Liczną grupę pacjentów Poradni i Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży stanowią dzieci z zaburzeniami endokrynologicznymi spowodowanymi chorobą nowotworową i jej leczeniem. Zagadnieniom złożonych zaburzeń wodno-elektrolitowych w przebiegu zespołu mózgowej utraty soli i adipsogennej moczówki prostej wraz z wytycznymi postępowania w tych zaburzeniach poświęcone są dwie publikacje (*Neuroendocrinol. Lett.* 2014 : Vol. 35, nr 4, s. 252-256; *Indian J. Pediatr.* 2014 : Vol. 81, nr 12, s. 1307-1314). Wczesne i odległe powikłania guzów mózgu, w tym glejaka skrzyżowania nerwów wzrokowych u dzieci z neurofibromatozą typu 1 wraz z wytycznymi postępowania przedstawiono w dwóch kolejnych publikacjach (*Prz. Lek.* 2010 : T. 67, nr 11, s. 1155-1159, *Prz. Lek.* 2010 : T. 67, nr 11, s. 1132-1135).

Otyłość i jej powikłania u dzieci i młodzieży

Praca w zespole zajmującym się zagadnieniami powikłań otyłości u dzieci i młodzieży umożliwiła stworzenie kolejnego dużego cyklu publikacji poświęconych tym problemom.

Ważną pracą była publikacja stworzona wraz ze studentami z Koła Naukowego działającego przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, z którymi dokonywaliśmy pomiarów masy ciała i wzrostu dzieci w szkołach małopolskich. Praca ta była fragmentem projektu dotyczącego oceny częstości otyłości u dzieci polskich, który koordynowała Pani Prof. dr hab. Ewa Małecka-Tendera z Katedry i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Efektem naszej pracy w Małopolsce były dwie publikacje, w tym jedna dotycząca również podłoża psychologicznego zaburzeń odżywiania oraz prezentacje na zjazdach krajowych i międzynarodowych

W badaniach, które były przeprowadzone w grupie 480 małopolskich dzieci w latach 2000-2002 otyłość stwierdziliśmy u 1,9% dzieci, a nad wagę u 6,7%. Otyłość u matki zwiększała ryzyko otyłości u córki, a otyłość u ojca zwiększała ryzyko otyłości u syna. Otyłe dzieci miały istotnie mniej ruchu i nie jadły śniadań w porównaniu do dzieci szczupłych. Zaobserwowano tendencję do preferowania przez rodziców sylwetki nieco lepiej odżywionej niż preferowana przez ich dzieci (*Prz. Lek.* 2003 : T. 60, nr 6, s. 400-402, *Psychoterapia* 2005 : nr 2, s. 77-83).

W pracy analizującej częstość występowania powikłań otyłości u dzieci wykazaliśmy, że nadciśnienie tętnicze oceniane metodą klasyczną Korotkowa występuje u ponad połowy badanych otyłych dzieci, częściej niż we wcześniej publikowanych badaniach. W tej pracy wykazaliśmy również po raz pierwszy korelację pomiędzy hiperurykemią a wartościami ciśnienia tętniczego u dzieci (*Prz. Lek.* 2013 : T. 70, nr 1, s. 6-10). Wpływ hiperurykemii na wartości ciśnienia tętniczego potwierdziliśmy w populacji otyłych dzieci, u których poszerzyliśmy analizę ciśnienia tętniczego o 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego. W tej samej pracy zwróciliśmy uwagę na związek pomiędzy nieprawidłowym profilem kortyzolemii i zwiększonym wydalaniem wolnego kortyzolu w moczu a dobowym rytmem ciśnienia tętniczego (*Neuroendocrinol. Lett.* 2015 : Vol. 36, nr 6, s. 583-588).

W kolejnej pracy dotyczącej otyłej młodzieży wykazaliśmy, że u około połowy badanych pacjentów występowały zaburzenia lipidowe, w tym u jednej dziesiątej dyslipidemia aterogenna. Praktycznym aspektem tej pracy modyfikującym postępowanie diagnostyczne w tej grupie chorych było wykazanie, iż ryzyko aterogennej dyslipidemii zwiększała insulinooporność, a w mniejszym stopniu BMI (*Prz. Lek.* 2010 : T. 67, nr 11, s. 1168-1171).

Zagadnieniu możliwego wpływu niedoboru witaminy D3, często stwierdzanego u naszych otyłych pacjentów, na zaburzenia metaboliczne poświęciliśmy kolejną publikację (*Ann. Agric. Environ. Med.* 2017 : Vol. 24, nr 4, s. 636-639).

Praca w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży umożliwiła mi udział w pionierskim badaniu dotyczącym wpływu fibroblastowych czynników wzrostu FGF-19, FGF-21 i FGF-23 na powstawanie powikłań metabolicznych u otyłych dzieci. W wyniku tych badań wykazano, iż insulinooporność może być nasiloną u pacjentów z niskim stężeniem FGF-23, a zmniejszone stężenie FGF-19 może nasilać insulinooporność, hipertrójglicydemię oraz niealkoholową chorobę tłuszczową wątroby u otyłych pacjentów pediatrycznych (*Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2012 : Vol. 77, nr 4, s. 537-540; *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012 : Vol. 25, nr 11-12, s. 1089-1093; *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012 : Vol. 25, nr 7-8, s. 687-690). Z kolei korzystny wpływ zmniejszonego stężenia FGF-21 na rozwój powikłań otyłości wykazaliśmy u otyłych dziewcząt z zespołem Turnera (*J. Endocrinol. Invest.* 2015 : Vol. 38, nr 3, s. 345-349). Grupie pacjentek z zespołem Turnera, poświęciliśmy kolejną publikację, w której przedstawiliśmy korzystny wpływ niskich dawek estrogenów podawanych dziewczynkom w wieku przedpokwitaniowym na parametry lipidowe, w porównaniu do efektu terapii konwencjonalnej stosowanej celem indukcji dojrzewania płciowego (*J. Endocrinol. Invest.* 2017 : Vol. 40, nr 8, s. 875-879).

Zaburzenia dojrzewania płciowego

Kolejny cykl prac jest poświęcony zaburzeniom dojrzewania płciowego. Wyniki leczenia Gn-RH niezależnego (testotoksykoza, zespół McCune-Albrigta) i GnRH-zależnego przedwczesnego dojrzewania (hamartoma podwzgórza) przedstawiono w trzech publikacjach (*Endokrynol. Pediatr.* 2005 : T. 4, nr 3, s. 45-50, *Endokrynol. Pediatr.* 2004 : T. 3, nr 3, s. 81-85; *Endokrynol. Pediatr.* 2004 : T. 3, nr 4, s. 69-74). Problemy diagnostyki i leczenia zaburzeń różnicowania płci o typie odwrócenia

płci jako przyczyny opóźnionego pokwitania u młodzieży został przedstawiony w osobnej publikacji (*Endokrynologia Pediatria* 2003, 3, 2, 37-46). Uczestniczyłam również w powstaniu cyklu prac dotyczących diagnostyki i postępowania w różnorodnych zaburzeniach różnicowania płci u pacjentów naszej Kliniki, takich jak: częściowa dysgenезja gonad z karyotypem 46,XY; czysta dysgenезja gonad z karyotypem 46,XY; zaburzenia rozwoju narządów płciowych u chłopca z karyotypem 46,XX/46,XY; zaburzenia dojrzewania płciowego u chłopca z karyotypem 46,XX, zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny u 16-letniej pacjentki z karyotypem 46,XY (*Endokrynologia Pediatria* 2004, 3, 3(8), 81-85; *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2005, 11, 2, 115-117; *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2005, 11, 1, 55-57; *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2005, 11, 1, 47-49; *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2005, 11, 1, 51-53; *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2005, 11, 2, 119-122). Problemy przedwczesnego i opóźnionego dojrzewania, a także zaburzeń różnicowania płci przedstawiono również w trzech rozdziałach podręcznika pediatrii.

Choroby tarczycy

Jako badacz kliniczny (clinical fellow) w ramach ESPE Clinical Fellowship uczestniczyłam w badaniach laboratoryjnych pod kierownictwem Prof. Marian Ludgate w Centre for Endocrine and Diabetes Sciences, a obecnie: Institute of Molecular and Experimental Medicine na Uniwersytecie Walijskim w Cardiff. Badania były poświęcone ocenie biologicznego wpływu aktywacji receptora TSH na preadipocyty występujące pozagałkowo w ludzkich oczodołach. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonywaniu badań metodą QRT-PCR w celu pomiarów transkryptów C/EBP β , PPAR γ , LPL oraz UCP-1. W pracy tej wykazaliśmy, że aktywacja receptora TSH w preadipocytach stymuluje wczesne, a hamuje późne etapy adipogenezy. Wyniki tej pracy przedstawiałam na konferencjach (wystąpienie ustne na British Endocrine Society Meeting w Harrogate, 2005) i w publikacji (*Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006 : Vol. 47, nr 12, s. 5197-5203). Praca ta otrzymała również dyplom za najlepszą pracę przedstawioną na III Zjeździe-XV Sympozjum PTED w Międzyzdrojach, 6-8.10.2005.

Dominiika Janus
17. 09. 2018