

# Autoreferat

---

**1. Imię i nazwisko Barbara Kaczorowska-Hać**

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- 1994 lekarz medycyny, 1998 pediatra, 2003 specjalista pediatra, 2009 specjalista hematologii i onkologii dziecięcej –Gdański Uniwersytet Medyczny.

- 2002 doktor nauk medycznych, Akademia Medyczna w Gdańsku, promotor: prof. dr hab. Anna Balcerska. Doktorat z zakresu pediatrii:

**Rola erytropoetyny w leczeniu wspomagającym dzieci dotkniętych chorobą nowotworową.**

*Recenzenci: prof. dr hab. Michał Matysiak AM w Warszawie*

*prof. dr hab. Bolesław Rutkowski AM w Gdańsku*

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

- 01.04.1996-31.07. 2007 asystent, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku,

- 01.08.2007-30.09. 2014 adiunkt, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny,

- 01.04. 2015 i obecnie adiunkt, Zakład Terapii Zajęciowej (kierownik zakładu), Wydział Rehabilitacji i Kinezylogii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku.

**4. Wskazanie osiągnięcia \* wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku i stopniach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm)**

a) *tytuł osiągnięcia naukowego.*

Osiągnięcie stanowi cykl publikacji pod wspólnym tytułem:

## **Rola polimorfizmu genu HFE u dzieci**

Cykl prac został przygotowany w oparciu o badania przeprowadzone w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym oraz Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku w latach 2007-2018.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

**1. Kaczorowska-Hac B.**, Luszczyk M., Antosiewicz J., Ziolkowski W., Adamkiewicz-Drozynska E., Mysliwiec M., Milosz E., Kaczor J. J., HFE gene mutations and iron status in 100 healthy Polish children. *J. Pediatr. Hematol.Oncol.* 2017; 39 (5):240-243,(**IF:1,076, MNiSW:15**).

*Wkład habilitanta 65%: koncepcja badań, szczegółowy projekt badań i jego realizacja, pozyskanie materiału do badań, opracowanie i interpretacja wyników, napisanie publikacji, autor korespondujący.*

**2.** Luszczyk M., **Kaczorowska-Hac B.**, Milosz E., Adamkiewicz-Drozynska E., Ziemann E., Laskowski R., Flis D., Rokicka-Hebel M., Antosiewicz J., Reduction of skeletal muscle power in adolescent males carrying H63D mutation in the HFE gene. *Biomed Res. Int.* 2017;2017: 5313914. doi: 10.1155/2017/5313914. Epub 2017 Dec 6,(**IF- 2.476, MNiSW: 25**).

*Wkład habilitanta 10%: pozyskanie materiału do badań i interpretacja wyników.*

**3. Kaczorowska-Hac B.**, Luszczyk M., Antosiewicz J., Ziolkowski W., Adamkiewicz-Drozynska E., Mysliwiec M., Milosz E., Kaczor J. J., The impact of H63D HFE gene carriage on hemoglobin and iron status in children. *Ann. Hematol.* 2016; 95 (12): 2043-2048,(**IF: 3,083, MNiSW:30**).

*Wkład habilitanta 65%: koncepcja badań, szczegółowy projekt badań jego realizacja, pozyskanie materiału do badań, interpretacja wyników, napisanie publikacji, autor korespondujący.*

**4. Kaczorowska-Hac B.**, Maciejka-Kapuscinska L., Milosz-Bartoszewicz E., Adamkiewicz-Drozynska E., Coexistence of  $\beta$ -thalassemia trait and hemochromatosis in a 5-year-old girl of Polish origin. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35 (3): 239-240, **(IF: 0,956, MNiSW:15)**.

*Wkład habilitanta 70%: koncepcja pracy, pozyskanie materiału do badań, analiza materiału, interpretacja wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisanie publikacji, autor korespondujący.*

**5. Kaczorowska-Hac B.**, Sikorska K., Bielawski P., Schramm K., Balcerska A., Compound heterozygote (C282Y/H63D) of hereditary hemochromatosis in a 16-year-old girl with hypoplastic kidney. *Int. J. Hematol.* 2007; 85 (4): 300-303, **(IF: 1,491, MNiSW:15)**.

*Wkład habilitanta 70%: koncepcja i szczegółowy plan badań, pozyskanie materiału do badań, analiza piśmiennictwa, interpretacja wyników, przygotowanie publikacji do druku, autor korespondujący.*

**6. Kaczorowska-Hac B.**, Kaczor J. J., Wpływ białka HFE na metabolizm żelaza. *Dev. Period. Med.* 2017; XXI (2): 85-90, **(MNiSW: 13)**.

*Wkład habilitanta 80%: koncepcja pracy, zgromadzenie i interpretacja piśmiennictwa, napisanie publikacji, autor korespondujący.*

**7. Kaczorowska-Hac B.**, Mysliwiec M., Tomaszewski M., Adamkiewicz-Drozynska E., Milosz E., Elevated hemoglobin concentration in 3 children with HFE mutation. *Pediatr. Pol.* 2014; 89 (6): 406-409, **(MNiSW:5)**.

*Wkład habilitanta 70%: koncepcja badań, szczegółowy projekt badań i jego realizacja, pozyskanie materiału do badań, interpretacja wyników, napisanie publikacji, autor korespondujący.*

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

## Rola polimorfizmu genu HFE u dzieci

Żelazo to niezbędny mikroelement dla funkcjonowania organizmów żywych: jest składnikiem hemu, białek uczestniczących w procesach oksydo-redukcyjnych, metabolicznych oraz immunologicznych, bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych i neuroprzekaźników, jest nieodzowne w procesie widzenia. Niepodważalną rolę tego pierwiastka umniejsza jego potencjalna toksyczność w reakcjach wolnorodnikowych [1, 2]. Homeostaza żelaza pozostaje pod ścisłym nadzorem unikatowego systemu czynników i sensorów tak, by jego wchłanianie wraz z przyjmowanym pokarmem nie przewyższało fizjologicznych strat. Równowaga pomiędzy rozbudowanym systemem kontroli wchłaniania, a stałym dobowo wydalaniem powoduje, że zawartość tego pierwiastka w organizmie dorosłego wynosi zaledwie od 60 do 70 mg na kilogram masy ciała (u noworodka 75 mg na kilogram masy ciała), a aż 80 procent tego mikroelementu krąży w organizmie w obiegu tzw. recyklingu [3, 4]. Gdy w organizmie mechanizmy kontroli metabolizmu żelaza zawiodą, dochodzi do przeciążenia tym mikroelementem. Przeładowanie żelazem wzmagają proces stresu oksydacyjnego, indukuje reakcję zapalną, prowokuje zjawisko włóknienia tkanek i w konsekwencji, bez zastosowanego leczenia, nieodwracalnie uszkadza narządy wewnętrzne [3, 5, 6].

Wśród zespołów nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie wyróżnia się hemochromatozę pierwotną, wrodzoną - uwarunkowaną mutacjami genetycznymi oraz hemosyderozę wtórną, towarzyszącą innym schorzeniom, przebiegającym przede wszystkim z wrodzoną, bądź nabytą niewydolnością szpiku lub defektem układu czerwonych krwinek [7].

Hemochromatoza wrodzona (ang. hereditary hemochromatosis, HH) to choroba heterogenna, która obejmuje szereg uwarunkowanych genetycznie zaburzeń metabolizmu żelaza, a konsekwencją ich jest postępujące przeładowanie organizmu tym pierwiastkiem. Klasyfikacja OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) wyróżnia cztery postaci wrodzonej hemochromatozy. Spośród nich najczęściej populacyjnie występuje hemochromatoza typu 1.U podłoża tego dziedziczonego autosomalnie recesywnego schorzenia leżą molekularne zaburzenia struktury genu *HFE* (hemochromatosis gene, OMIM 235200). Kodowane przez ten gen białko HFE jest niezbędnym kofaktorem przemian regulujących homeostazę metabolizmu żelaza. Spośród trzech najczęściej opisywanych mutacji genu *HFE* dominujące znaczenie kliniczne ma substytucja cysteiny tyrozyną w pozycji 282 łańcucha białkowego (Cys282Tyr). Rola kolejnych mutacji,

tj. substytucji asparaginianu w pozycji 63 histydyną (His63Asp) oraz seryny cysteiną w miejscu 65 (Ser65Cys) pozostaje nadal kwestią wymagającą badań [3, 5, 6].

Analizując ruchy migracyjne ludności odnotowano geograficzną prawidłowość rozkładu wymienionych defektów genetycznych [8]. Ma to niewątpliwie związek z prehistoryczną adaptacją genów określonych grup etnicznych do zmiennych klimatycznie warunków życia i deprivacji pożywienia bogatego w żelazo, bądź wręcz przeciwnie, z redukcją ekspresji zmutowanego genu w okoliczności adekwatnego do zapotrzebowania dostępu takich produktów [9]. I tak, mutacja heterozygotyczna Cys282Tyr wykrywana jest u około 9% Europejczyków, a homozygotyczna u jednej na 200 do 400 osób, z przewagą rejonów północnych kontynentu. Z kolei wariant heterozygotyczny His63Asp występuje aż u 1/3 ludności hiszpańskiej, podczas gdy Ser65Cys odnotowywany jest sporadycznie [10].

Choć defekty molekularne genu *HFE* są populacyjnie powszechne, przeważnie w postaci heterozygotycznej, rzadziej homozygotycznej, a niekiedy mieszanej (heterozygoty mieszane), manifestacja kliniczna choroby obserwowana jest jedynie u niektórych probandów. Stwierdzono, że zaledwie 10-33% homozygot Cys282Tyr prezentuje objawy chorobowe. Są to głównie mężczyźni w czwartej-piątej dekadzie życia [11]. Z kolei, spośród osób klinicznie demonstrujących chorobę, dominują homozygoty Cys282Tyr, stanowią aż 85-90% pacjentów, a 3-5% stanowią heterozygoty mieszane Cys282Tyr /His63Asp. Znaczenie alternatywnych wariantów His63Asp i Ser65Cys w postaci homozygotycznej, heterozygotycznej mieszanej, a tym bardziej heterozygotycznej, jak i heterozygotycznej Cys282Tyr jest nadal klinicznie niejasne [10,11].

Od czasu pierwszych opisów hemochromatozy poczynionych niezależnie przez Trousseau oraz Recklinghausena w XIX w (uszkodzenie wątroby, cukrzyca, ciemne przebarwienia skórne), ukazało się szereg publikacji i doniesień z zakresu patofizjologii, genetyki i terapii tego schorzenia [12].

Wiadomo, że niespecyficzne objawy kliniczne choroby pod postacią przewlekłego zmęczenia, osłabienia i bólów stawów opóźniają postawienie rozpoznania [12], przepowiadając jednocześnie nieuchronny postęp choroby. Wieloletnie, nieleczone spichrzanie żelaza powoduje szereg nieodwracalnych zmian w organizmie: niewydolność wątroby, kardiomiopatię, niedoczynność gruczołów wydzielania wewnętrznego, destrukcję stawów, czy hiperpigmentację skóry [13]. Wprawdzie nadmiar żelaza kumuluje się w narządach mięsnych, istnieją doniesienia o destrukcyjnej, bądź współistniejącej z innymi czynnikami roli jonów żelaza, które poprzez generowanie reaktywnych form tlenu prowadzą do peroksydacji występujących w błonach komórkowych oraz cytozolu lipidów, stymulując

rozwój chorób neurodegeneracyjnych, bądź modyfikując czynniki predysponujące do zawału niedokrwiennego mózgu [14, 15, 16].

Badania ostatnich lat przybliżyły zrozumienie złożonej fizjologii homeostazy żelaza i roli sieci jej mediatorów, poczynając od procesu jego wchłaniania w enterocytach jelitowych, uwalniania z magazynów, po regulację biodostępności w zależności od stanu metabolicznego organizmu [17, 18, 19].

Populacyjna powszechność polimorfizmu genu *HFE* nie koreluje jednak z częstością ekspresji klasycznej hemochromatozy, a na ujawnienie się objawów chorobowych u pacjentów ma wpływ szereg dodatkowych obciążeń, wśród których wymieniane są: zakażenie wirusami hepatotropowymi, alkoholizm, współwystępowanie hemoglobinopatii, czy innych postaci hemochromatozy [20, 21, 22].

Nie ulega wątpliwości, że wymiar struktury genu *HFE* wykracza poza wyłączny kanon regulacji metabolizmu żelaza [23]. Co więcej, ustalenie powiązania pomiędzy genotypem, a potencjalnym fenotypem klinicznym choroby może stanowić narzędzie w opracowaniu metod nowoczesnej terapii przeładowania żelazem.

O istocie roli żelaza stanowi fakt, że jest to niezbędny mikroelement do wzrostu i rozwoju organizmu. W pediatrycznej opiece ambulatoryjnej badania oceniające stężenie żelaza wykonywane są powszechnie, jednak z reguły zainteresowanie pediatrów skupia się na jego niedoborze. Nadmiar żelaza, a tym bardziej przeładowanie żelazem, to rzadko obserwowane, a zatem i opisywane zjawiska w okresie rozwojowym. Patologiczne gromadzenie żelaza w organizmie w przebiegu hemochromatozy uwarunkowanej genetycznie, jest procesem najczęściej powolnym, lecz jednocześnie nieprzewidywalnym i bez właściwej terapii prowadzącym do nieodwracalnej dysfunkcji wielu narządów. Stąd populacja pediatryczna, u której na podstawie określonych wskazań potwierdzono występowanie polimorfizmu genu *HFE*, wydaje się być modelową grupą do obserwacji klinicznej oraz biochemicznej.

Wstępem do opracowania algorytmu badań dotyczących przyczyny i roli podwyższonego stężenia żelaza u pacjentów pediatrycznych było przeprowadzenie obserwacji przypadku 16-letniej pacjentki obserwowanej ambulatoryjnie z powodu hipoplazji prawej nerki, u której w rutynowych badaniach, wśród dobrostanu klinicznego, stwierdzono podwyższone stężenie żelaza [24]. Na podstawie wywiadu, analiz biochemicznych wykluczono wtórne przyczyny zaburzeń metabolizmu żelaza i wobec powtarzalnych, odbiegających od normy wyników (stężenie żelaza 201 µg/dl, wysycenie transferyny 66,5%), przy prawidłowym stężeniu ferrytyny (25,24 ng/l), wykonano diagnostykę molekularną

mutacji genu *HFE*, stwierdzając obecność złożonej heterozygotyczności Cys282Tyr i His63Asp.

Fakt, że biochemiczną ekspresję zaburzeń metabolizmu żelaza, jako skutek polimorfizmu *HFE*, odnotowano już w wieku nastoletnim, wskazuje na konieczność przyjęcia takiego kierunku diagnostyki już w okresie rozwojowym. Jednak, kluczowe wydaje się, podobnie, jak uczyniono w populacji dorosłych, opracowanie precyzyjnych wytycznych do takich działań u dzieci oraz ich dalsze monitorowanie w powiązaniu z ustaleniem, czy i jaki wpływ ma polimorfizm genu *HFE* na metabolizm żelaza w wieku rozwojowym.

Programy badań przesiewowych (screening) nosicielstwa mutacji genu *HFE* u noworodków, ze względu na koszt oraz ewentualną stygmatyzację pacjentów, nie przyjęły się jednak jako powszechne postępowanie [25].

W pierwszym cyklu badań własnych podjęto próbę usystematyzowania wskazań do wykonania diagnostyki molekularnej genu *HFE* w wieku rozwojowym. Przeprowadzono analizę metabolizmu żelaza u bezobjawowych klinicznie dzieci, u których podwyższone stężenie żelaza stwierdzono w badaniach ambulatoryjnych, wykonanych z banalnych wskazań (m.in. „na życzenie rodziców”, „z powodu sporadycznych infekcji”, „słabego łaknienia”). Na podstawie wykonanego algorytmu diagnostyki biochemicznej ustalono wskazania dla wykonania diagnostyki genetycznej w wieku rozwojowym, przyjmując za wartość krytyczną do dalszych badań 30% wysycenie transferyny, bądź dodatni wywiad rodzinny w kierunku hemochromatozy [26].

W kolejnych badaniach wykonanych w grupie stu losowo wybranych, zdrowych i niespokrewnionych dzieci podjęto próbę analizy metabolizmu żelaza w powiązaniu z polimorfizmem genu *HFE* [27]. W omawianej grupie aż u 40% stwierdzono mutacje genu *HFE*, wśród których dominowały heterozygoty His63Asp (aż 25%). Podobna przewaga mutacji His63Asp występuje również w innych populacjach Europy [10]. Inne warianty polimorficzne, tj. heterozygoty Cys282Tyr i Ser65Cys stanowiły odpowiednio po 6%. Heterozygotyczność mieszaną (Cys282Tyr/His63Asp, Cys282Tyr/Ser65Cys) odnotowano u pojedynczych pacjentów, również zaledwie jedno dziecko obciążone było mutacją homozygotyczną His63Asp. W badanej grupie nie występowały homozygoty Cys282Tyr. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że pacjenci obciążeni heterozygotycznością His63Asp charakteryzują się statystycznie wyższym stężeniem żelaza, ferrytyny oraz wyższym wysyceniem transferyny w porównaniu z pacjentami z prawidłową strukturą genu *HFE*. Podobną statystyczną prawidłowość w zakresie metabolizmu żelaza w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w grupie obciążonej innymi mutacjami (heterozygoty

Cys282Tyr i Ser65Cys, Cys282Tyr/His63Asp, Cys282Tyr/Ser65Cys, homozygota His63Asp). Ponadto, w omawianej pracy wykazano, że chłopcy obciążeni polimorfizmem genu *HFE* prezentują statystycznie wyższe stężenie żelaza, ferrytyny oraz wyższe wysycenie transferyny niż dzieci obu płci z prawidłową strukturą genu oraz dziewczęta z mutacją genu *HFE*. Podobnie dziewczęta, nosicielki mutacji genu *HFE*, demonstrowały taką samą powtarzalną prawidłowość metabolizmu żelaza wobec dzieci obu płci z niezmienioną strukturą genu. Średnie stężenie żelaza oraz ferrytyny we wszystkich badanych grupach pozostawało w zakresie wartości referencyjnych, podczas, gdy nosiciele mutacji genu *HFE* charakteryzowali się podwyższonym wysyceniem transferyny. Podnosi to ponownie [26] istotę tego właśnie parametru dla opracowania wskazań diagnostycznych w kierunku mutacji genu *HFE* w populacji dziecięcej. Nade wszystko zwraca uwagę, że już u dzieci (średnia wieku badanych wynosiła zaledwie 11,4 lat), obciążonych polimorfizmem genu *HFE* można zaobserwować biochemiczne cechy odróżniające je od populacji dzieci nieobciążonych mutacją. Stanowi to o konieczności popularyzacji wykonywania diagnostyki metabolizmu żelaza oraz obserwacji i monitorowania populacji pediatrycznej obciążonej mutacją genu *HFE*.

W kolejnym cyklu artykułów podjęto analizę wpływu polimorfizmu genu *HFE*, którego ekspresję biochemiczną potwierdzono wpływem zaburzenia metabolizmu żelaza na erytropoezę pacjentów w wieku rozwojowym [28, 29, 30].

U pacjentów pediatrycznych przedstawionych w pracach kazuistycznych zaobserwowano nie tylko wyższe wartości stężenia żelaza oraz wysycenia transferyny, ale również stężenie hemoglobiny przekraczające normy referencyjne dla wieku [28, 29]. Stan ogólny omawianych pacjentów był dobry, a w trakcie diagnostyki klinicznej wykluczono typowe, internistyczne przyczyny obserwowanych odchyłeń biochemicznych. Jediną, uchwytną nieprawidłowością, którą stwierdzono u wszystkich dzieci było współistnienie mutacji genu *HFE*.

Z kolei w pracy analizującej wpływ polimorfizmu genu *HFE* u 83 bezobjawowych klinicznie dzieci stwierdzono, podobnie jak w poprzednich opracowaniach, że pacjenci obciążeni heterozygotyczną mutacją His63Asp charakteryzują się statystycznie wyższym stężeniem żelaza, ferrytyny oraz wyższym wysyceniem transferyny (Ts 40,9%) w porównaniu z grupą nieobciążoną mutacją [30]. Badanie wzbogacono o analizę relacji ocenianych parametrów oddzielnie w grupie chłopców i dziewcząt. Uzyskano podobne, jak w poprzedniej pracy [27], wnioski. Chłopcy obciążeni heterozygotyczną mutacją His63Asp prezentowali nie tylko statystycznie wyższe stężenie żelaza, ferrytyny, wyższe wysycenie transferyny ale, co stanowiło potwierdzenie obserwacji kazuistycznych [28, 29] również wyższe stężenie



hemoglobiny. Analiza współzależności stężenia żelaza oraz stężenia hemoglobiny wykazała istotną statystycznie pozytywną korelację w grupie nosicieli His63Asp, podczas gdy w grupie dzieci bez współistniejącej mutacji takiej relacji nie wykazano. Stanowi to kolejny istotny wniosek, dotyczący roli polimorfizmu His63Asp genu *HFE* w zakresie wpływu na intensywność erytropoezy w wieku rozwojowym.

W kolejnym doniesieniu podjęto rolę współistnienia mutacji genu *HFE* z hemoglobinopatią w wieku rozwojowym. W badaniach dotyczących populacji dorosłych potwierdzono wpływ mutacji genu *HFE* na wzmożone gromadzenie żelaza u pacjentów obciążonych hemoglobinopatią [31]. Wprawdzie rejon Europy Środkowej nie jest typowy dla występowania talasemii, jednak w naszym kraju opublikowano kilka przypadków tego genetycznie uwarunkowanego zaburzenia wytwarzania łańcucha globinowego hemoglobiny [32]. W przedstawionej publikacji u 5-letniej bezobjawowej klinicznie pacjentki, na podstawie badań dodatkowych (mikrocytoza MCV 59,6 pg, HbA2 5,2%) oraz wywiadu rodzinnego (podobne objawy biochemiczne u matki oraz siostry), postawiono rozpoznanie talasemii  $\beta$ . Jednakże stwierdzenie znacznie podwyższonego stężenia żelaza (243  $\mu\text{g/dl}$ ), oraz wysycenia transferyny (Ts 85%) przy prawidłowym stężeniu ferrytyny (76,88 ng/ml) skłoniło do pogłębienia diagnostyki, w efekcie której u pacjentki potwierdzono współistnienie homozygotycznej mutacji Cys282Tyr genu *HFE*. Koincydencja tych dwóch nieprawidłowości znalazła ekspresję w zaburzonym metabolizmie żelaza już u zaledwie kilkuletniego dziecka [33].

W przedstawionych w kolejnej analizie badaniach [34] podjęto diagnostykę przyczyny znacznego podwyższenia stężenia żelaza, ferrytyny oraz wysycenia transferyny u dwojga pacjentów pediatrycznych wiele lat po zakończonym powodzeniem leczeniu nabytych schorzeń układu krwiotwórczego (ostra białaczka mielomonoblastyczna- ANLL M4, ciężka niedokrwistość aplastyczna, SAA). Dzieci leczone były zgodnie z obowiązującymi protokołami terapeutycznymi (Interim 2002 oraz Baciagaluppo), a z powodu powikłań infekcyjnych i mielosupresyjnych wymagały licznych transfuzji masy erytrocytarnej. Jednakże utrzymujące się zaburzenia biochemiczne przy prawidłowej funkcji szpiku po zakończonym leczeniu (wieloletnie podwyższone stężenie ferrytyny, żelaza oraz podwyższone wysycenie transferyny współistniejące z podwyższonym stężeniem aminotransferaz u pacjentki leczonej z powodu SAA) skłoniły do diagnostyki w kierunku polimorfizmu genu *HFE*. U omawianych pacjentów stwierdzono współistnienie heterozygotycznej postaci wariantu Ser65Cys genu *HFE*. W piśmiennictwie brak jest zgodności co do wpływu tej mutacji na przeładowanie żelazem organizmu [3]. Jednak w

sytuacji niefizjologicznej, tj. przy regularnym obciążaniu organizmu żelazem zawartym w przetaczanych krwinkach wraz ze współistnieniem niewydolności szpiku, zaobserwowano znaczne zmiany biochemiczne u badanych dzieci.

Uzyskanie licznych dowodów, które udokumentowały wpływ polimorfizmu genu *HFE* na biochemiczną ekspresję zaburzeń metabolizmu żelaza i jego rolę w procesie nasilenia erytropoezy już w wieku rozwojowym [27, 28, 29, 30, 32], a w sytuacji dodatkowego obciążenia żelazem [33, 34] znacznie pogłębiły istniejące nieprawidłowości i skłoniły do rozszerzenia poszukiwań ewentualnego wpływu nosicielstwa genu hemochromatozy na przemiany metaboliczne, które mają miejsce również w sytuacji wysiłku.

Istotą eksperymentu skonstruowanego i przeprowadzonego na potrzeby analizy wysiłku było porównanie wydolności fizycznej nastoletnich, obciążonych mutacją His63Asp genu *HFE* chłopców z grupą nieobciążoną tą mutacją [35]. Wprawdzie analiza porównawcza obu grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic biochemicznych w zakresie oceny metabolizmu żelaza, jednakże średnie wysycenie transferyny w grupie obciążonej mutacją (Ts 35,6%) przekraczało wartości referencyjne dla dzieci. Na podstawie wykonanego eksperymentu stwierdzono, że obciążeni mutacją genu *HFE* chłopcy, w warunkach wysiłku fizycznego o wzrastającej intensywności, charakteryzowali się niższą sprawnością krążeniową – oddechową oraz mniejszą siłą mięśni szkieletowych w porównaniu z grupą zdrową.

Nie ulega wątpliwości, że polimorfizm genu *HFE* znajduje swoją ekspresję biochemiczną już w wieku rozwojowym. Ewolucja zaburzeń metabolicznych związanych z wpływem gromadzenia tego mikroelementu na organizm pozostaje nadal nie do końca poznana. Ograniczeniem jest limitowanie diagnostyki wyłącznie do badań populacji dorosłej z marginalizowaniem ich roli w wieku rozwojowym. Wymiar struktury genu *HFE* daleko wykracza poza wyłączny standard wpływu na metabolizm żelaza. Populacja pediatryczna wydaje się zajmować istotne miejsce w analizie sieci recyklingu żelazowego. Powiązanie tych okoliczności daje obiecującą perspektywę dla kontynuacji badań nad złożoną rolą genu *HFE*.

- [1] MacKenzie E.L., Iwasaki K., Tsuji Y., Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid.Redox. Signal.* 2008; 10 (6): 997-1030.
- [2] Pulliam J. F., Jennings C. D., Kryscio R. J., Davis D. G., Wilson D., Montine T. J., Schmitt F. A., Markesbery W. R., Association of HFE mutations with neurodegeneration and oxidative stress in Alzheimer's disease and correlation with APOE. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 15: 119B (1): 48-53.
- [3] Sikorska K., Bielawski K. P., Romanowski T., Stalke P., Hemochromatoza dziedziczna-najczęstsza choroba genetyczna człowieka. *Post.Hig. Med. Dosw.* 2006; 60: 667-676.
- [4] Ochocka M., Matysiak M., *Niedokrwistości wieku dziecięcego*. Warszawa, PZWL, 2000; 52- 111.
- [5] Harrison S. A., Bacon B. R., Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J. Hepatol.* 2003; 38: S14-S23.
- [6] Pietrangelo A., Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 2383-2397.
- [7] Beutler E., Iron sortage disease: Facts, fiction and progress. *Blood Cell.Mol. Dis.* 2007; 39: 140-147.
- [8] Mikhailova S. V., Babenko V. N., Ivanoshchuk D. E., Gubina M. A., Maksimov V. N., Solovjova I. G., Voevoda M. I., Haplotype analysis of the HFE gene among populations of Northern Eurasia, in patients with metabolic disorders or stomach cancer, and in long-lived people. *BMC Genet.* 2016; 17: 17 (1): 83.
- [9] Ye K., Cao C., Lin X., O'Brien K. O., Gu Z., Natural selection on HFE in Asian populations contributes to enhanced non-heme iron absorption. *BMC Genet.* 2015 Jun 10;16:61. doi: 10.1186/s12863-015-0223-y.
- [10] Sikorska K., Romanowski T., Stalke P., Izycka-Świeszewska E., Bielawski K. P., Iron overload and HFE gene mutations in Polish patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* 2011; 10 (3): 270-5.
- [11] Gómez-Llorente C., Miranda-León M. T., Blanco S., Gandia-Pla S., Gómez-Capilla J. A., Fárez-Vidal M. E., Frequency and clinical expression of HFE gene mutations in a Spanish population of subjects with abnormal iron metabolism. *Ann. Hematol.* 2005; 84 (10): 650-5.
- [12] Felitti V. J., New developments in hereditary hemochromatosis. *Am. J. Med. Sci.* 1999; 318 (4): 257-268 .

- [13] Pietrangelo A., Hereditary hemochromatosis pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 393-408.
- [14] Nandar W., Connor J. R., HFE gene variants affect iron in the brain. *J. Nutr.* 2011; 141 (4): 729-739.
- [15] Jurgens C. K., Jasinski R., Ekin A., Witjes-Ané M. N., Middelkoop H., van der Grond J., Roos R. A., MRI T2 hypointensities in basal ganglia of premanifest Huntington disease. *PLoS Curr.* 2010 Sep 8;2. pii: RRN1173. doi: 10.1371/currents.RRN1173.
- [16] Selim M. H., Ratan R. R., The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. *Ageing Res. Rev.* 2004; 3 (3): 345-353.
- [17] Brissot P., Cavey T., Ropert M., Guggenbuhl P., Loréal O., Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med.* 2017 Dec;46 (12 Pt 2):e288-e295. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.037. Epub 2017 Nov 20.
- [18] Kawabata H., The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int. J. Hematol.* 2018 Jan;107 (1): 31-43. doi: 10.1007/s12185-017-2365-3. Epub 2017 Nov 13.
- [19] Anderson G. J., Frazer D. M., Current understanding of iron homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6): 1559S-1566S. doi: 10.3945/ajcn.117.155804. Epub 2017 Oct 25.
- [20] Scotet V., Merour M. C., Mercier A. Y., Hanu B., Le Faou T., Raguenez O., Le Gac G., Mura C., Nousbaum J. B., Ferec C., Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am. J. Epid.* 2003; 158: 129-134.
- [21] Miniero R., Tardivo I., Roetto A., De Gobbi M., Heterozygous beta-thalassemia and homozygous H63D hemochromatosis in a child an 18-year follow-up. *Ped. Hem. Onc.* 2005; 22 (2): 163-166.
- [22] Aguilar-Martinez P., Lok C. Y., Cunat S., Cadet E., Robson K., Rochette J., Juvenile hemochromatosis caused by a novel combination of hemojuvelin G320V/R176C mutations in a 5-year old girl. *Haematologica*. 2007; 92: 421-422.
- [23] Kaczorowska-Hań B., Kaczor J. J., Wpływ białka HFE na metabolizm żelaza. *Develop. Period. Med.* 2017, XXI, 2: 85-90.
- [24] Kaczorowska-Hań B., Sikorska K., Bielawski P., Schramm K., Balcerska A., Heterozygote (C282Y/H63D) of hereditary hemochromatosis in a 16-year-old girl with hypoplastic kidney. *Int. J. Hematol.* 2007; 85 (4): 300-303.

- [25] Cadet E., Capron D., Gallet M., Omanga-Léké M. L., Boutignon H., Julier C., Robson K. J., Rochette J., Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis: a model for other late onset diseases? *J. Med. Genet.* 2005; 42 (5): 390-395.
- [26] Kaczorowska-Hac B., Maciejka-Kapucińska L., Miłosz-Bartoszewicz E., Adamkiewicz-Drożyńska E., Hemochromatoza HFE u dzieci: problem niedoceniany. *Pediatr. Pol.* 2012; 87 (4): 358-362.
- [27] Kaczorowska-Hac B., Luszczuk M., Antosiewicz J., Ziolkowski W., Adamkiewicz-Drożyńska E., Mysliwiec M., Kaczor J. J., HFE gene mutations and iron status in 100 healthy Polish children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017; 39 (5): 240-243.
- [28] Kaczorowska-Hac B., Sikorska K., Bielawski K., Balcerska A., Nosicielstwo mutacji H63D genu HFE jako przyczyna podwyższonego poziomu żelaza u 17-letniego chłopca W: *Czynniki ryzyka i profilaktyka w walce o zdrowie i dobrostan. pod red. J. Mosiewicza.* Lublin. NeuroCentrum, 2008; s. 73-76.
- [29] Kaczorowska-Hac B., Mysliwiec M., Tomaszewski M., Adamkiewicz-Drożyńska E., Miłosz E., Elevated hemoglobin concentration in 3 children with HFE mutation. *Pediatr. Pol.* 2014; 89 (6): 406-409.
- [30] Kaczorowska-Hac B., Luszczuk M., Antosiewicz J., Ziolkowski W., Adamkiewicz-Drożyńska E., Mysliwiec M., Miłosz E., Kaczor J. J., The impact of H63D HFE gene carriage on hemoglobin and iron status in children. *Ann. Hematol.* 2016; 95 (12): 2043-2048.
- [31] Melis M. A., Cau M., Deidda F., Barella S., Cao A., Galanello R., H63D mutation in the HFE gene increases iron overload in  $\beta$ -thalassemia carriers. *Haematologica.* 2002; 87: 242-245.
- [32] Kaczorowska-Hac B., Balcerska A.,  $\beta$ -thalassemia a surprising reason for anemia in North Poland children. *Ann. Hematol.* 2008; 87 (5): 425-427.
- [33] Kaczorowska-Hac B., Maciejka-Kapuscinksa L., Miłosz-Bartoszewicz E., Adamkiewicz-Drożyńska E., Coexistence of  $\beta$ -thalassemia trait and hemochromatosis in a 5-year-old girl of Polish origin. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35 (3): 239-240.
- [34] Kaczorowska-Hac B., Szalewska M., Niedzwiecki M., Adamkiewicz-Drożyńska E., Miłosz E., Iron overload in two children after allogenic hematopoietic SCT with concomitant HFE p.s65c gene mutation. *J. Blood. Lymph.* 2014; 4 (1) [art. nr 117], [2].
- [35] Luszczuk M., Kaczorowska-Hac B., Miłosz B., Adamkiewicz-Drożyńska E., Ziemann E., Laskowski R., Flis D., Rokicka-Hebel M., Antosiewicz J., Reduction of Skeletal Muscle Power in Adolescent Males Carrying H63D Mutation in the HFE Gene. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017:5313914. doi: 10.1155/2017/5313914.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

### a) tematyka pozostałych prac dotyczy

W trakcie wieloletniej pracy w Klinice Pediatry, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego moje zainteresowania, a wraz z nimi przygotowywane publikacje były związane z profilem klinicznym leczonych w niej pacjentów.

Efektom moich doświadczeń oraz pracy klinicznej stała się rozprawa doktorska prowadzona pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Balcerskiej pt. *Rola erytropoetyny w leczeniu wspomagającym dzieci dotkniętych chorobą nowotworową* (2002). Postęp w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nowotworowych umożliwia remisję kliniczną u większości pacjentów, a zwłaszcza tych, którzy zachorowali w okresie dzieciństwa. Niezwykle istotną obok całkowitego wyleczenia jest minimalizacja powikłań oraz skutków ubocznych chemioterapii. Niedokrwistość jest jednym z objawów choroby nowotworowej oraz skutkiem jej terapii. Alternatywą dla tradycyjnego, opartego na przetoczeniach masy erythrocytarnej leczenia niedokrwistości współistniejącej z chorobą nowotworową, stała się rekombinowana erytropoetyna (rHuEpo). Glikoproteina ta prowadzi do różnicowania, proliferacji oraz zahamowania apoptozy prekursorów erythrocytów. W pracy objęto analizą 59 dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w klinice pediatrii w latach 1997-2001. Niemal połowa z nich charakteryzowała się niedokrwistością. U wszystkich pacjentów dokonano oznaczeń stężenia erytropoetyny endogennej na różnych etapach leczenia. Stwierdzono jej ujemną korelację ze stężeniem hemoglobiny przed rozpoczęciem chemioterapii. U dziesięciu pacjentów zastosowano terapeutycznie rHuEpo w postaci iniekcji podskórnych. Nie odnotowano żadnych objawów ubocznych leczenia. Na podstawie przeprowadzonych analiz udowodniono, że erytropoetyna rekombinowana jest skutecznym narzędziem w terapii wspomagającej leczenie nowotworowe. Stwierdzono, że podaż erytropoetyny rekombinowanej nie tylko zredukowała zapotrzebowanie na ilość transfuzji masy erythrocytarnej oraz masy płytkowej, ale grupa leczona charakteryzowała się wyższym stężeniem hemoglobiny, liczbą erythrocytów i płytek krwi oraz retikulocytozą.

Tematyka równolegle prowadzonych przeze mnie badań i analiz dotyczyła zarówno schorzeń układu krwiotwórczego, jak i diagnostyki, terapii oraz powikłań leczenia nowotworów wieku dziecięcego. Z zakresu hematologii moje zainteresowania koncentrowały się wokół niedokrwistości ze szczególnym uwzględnieniem rzadkich, wrodzonych zaburzeń szeregu czerwonekrwinkowego.

Przykładem takiej analizy jest jedyny w dostępnym piśmiennictwie opis przypadku niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, u podłoża której leżała mutacja Seoul (**Kaczorowska-Hac B.**, Burzyska B., Plochocka D., Zak-Jasinska K., Rawa K., Adamkiewicz-Drozynska E., The first reported case of G6PD deficiency due to Seoul mutation in Poland. *Ann. Hematol.* 2014;93 (5): 879-880, **(IF: 2,643, MNiSW: 25)**). W naszej szerokości geograficznej wśród pacjentów z wrodzoną niedokrwistością hemolityczną zdecydowanie dominują pacjenci obciążeni sferocytozą. Zagrożający życiu przebieg kliniczny niesferocytozowej niedokrwistości hemolitycznej u kilkuletniego chłopca, skłonił do wnikliwej diagnostyki. Badania biochemiczne oraz molekularne wykonano we współpracy z Pracownią Niedokrwistości Uwarunkowanych Genetycznie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz Zakładem Genetyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Kolejna publikacja była podsumowaniem wykonanych badań diagnostycznych dotyczących przyczyn wrodzonych niedokrwistości mikrocytarnych. Dzięki współpracy z Pracownią Niedokrwistości Uwarunkowanych Genetycznie Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wykonano oznaczenia HbA2 oraz HbF w grupie dzieci z wrodzoną niedokrwistością mikrocytarną. Wyniki i omówienie tych rzadko rozpoznawanych w naszym kraju hemoglobinopatii przedstawiono w cyklu opracowań: **Kaczorowska-Hac B.**, Balcerska A.,  $\beta$  thalassemia a surprising reason for anaemia in North Poland children. *Ann. Hematol.* 2008; 87 (5): 425-427, **(IF: 2,454, MNiSW: 20)**, **Kaczorowska-Hac B.**, Balcerska A., Zdebska E., Wlazłowski M., Talasemia  $\beta$  u dzieci z województwa pomorskiego. *Med. Wieku Rozw.* 2007; 11 (1): 69-72, **(MNiSW: 6)** oraz **Kaczorowska-Hac B.**, Balcerska A.,  $\beta$  Thalassaemia: diagnostic difficulties in selected cases: W: *Wellness and support in good health and sickness*. Ed. H. Wiktor, Lublin, NeuroCentrum, 2008; 55-58. Talasemia  $\beta$ , co w pracach podkreślono, nie jest typową hemoglobinopatią naszego rejonu geograficznego. Stanowi to o powszechnym pomijaniu tego rozpoznania w diagnostyce różnicowej. W opracowaniach zwrócono uwagę na konieczność wnikliwej analizy niedokrwistości mikrocytarnej bądź izolowanej mikrocytozy erytrocytów współistniejącej z polycytemią. Podkreślono wagę wywiadu rodzinnego, diagnostyki laboratoryjnej metabolizmu żelaza oraz rozszerzenia badań biochemicznych o oznaczenie HbA2 oraz HbF.

Rozległa tematyka z zakresu etiologii, patofizjologii, diagnostyki oraz leczenia niedokrwistości wieku dziecięcego zawarta została w kilku kolejnych poglądowych, oryginalnych oraz kazuistycznych publikacjach: Balcerska A., **Kaczorowska-Hac B.**, Niedokrwistość niedoborowa. W: *Onkologia i hematologia dziecięca: T. 2. Pod red. A.*

*Chybicka, K. Sawicz-Birkowska*, Warszawa, Wydawnictwa Lekarskie PZWL, 2008, 918-931 (**MNiSW: 3**). To przeglądowe opracowanie dotyczy aspektu etiologii, przebiegu, diagnostyki oraz terapii niedokrwistości niedoborowch. Z kolei praca oryginalna: **Kaczorowska-Hać B.**, Balcerska A., Maciejewska A., Analiza przyczyn niedokrwistości u pacjentów poradni hematologicznej. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska Sect. D Med.* 2007; 62 (3 suppl. 18): 217-219, (**MNiSW: 2**) omawia przyczyny niedokrwistości u dzieci skierowanych w celu leczenia ambulatoryjnego do kliniki pediatrii w latach 2005-2006. Zaskakuje, i w publikacji to podkreślono, że aż u 25% pacjentów nie potwierdzono niedokrwistości, ponieważ stężenie hemoglobiny badanych nie zostało dostosowane do wartości referencyjnych dla wieku, a pacjenci, niekiedy przez długi okres, niepotrzebnie otrzymywali preparaty żelaza. U 75% dzieci potwierdzono rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza, przyczyną której, u większości była nieprawidłowa, bogata w mleko dieta, a w pojedynczych przypadkach infestacje pasożytnicze, stany zapalne błony śluzowej żołądka, obfite krwawienia miesiączkowe. Wśród przyczyn niedokrwistości stwierdzono także przypadki wrodzonej sferocytosowej i nabytej autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, hemoglobinopatii oraz ostrej białaczki limfoblastycznej. Stanowi to o konieczności analizy całokształtu chorobowego, wnikliwego wywiadu osobniczego i rodzinnego oraz kompleksowej diagnostyki fizykalnej oraz biochemicznej. Opracowanie **Kaczorowska-Hać B.**, Maciejka-Kapuścińska L., Wlazłowski M., Balcerska A., Niedobór żelaza a schorzenia przewodu pokarmowego: prezentacja trzech przypadków. *Nowa Pediatr.* 2010; 4: 112-115, (**MNiSW: 2**) obejmuje analizę objawów klinicznych oraz biochemicznych dzieci diagnozowanych z powodu nawracającej, mimo leczenia, niedokrwistości z niedoboru żelaza. Wywiad chorobowy, brak poprawy, bądź poprawa tylko przejściowa, skłoniły do pogłębienia diagnostyki immunologicznej w kierunku celiakii. Na podstawie tych doświadczeń wykazano, że postępowanie kliniczne w sytuacji niedokrwistości z niedoboru żelaza nie może ograniczać się jedynie do oceny badań podstawowych, a wnioski pracy wskazują na konieczność przeprowadzenia postępowania interdyscyplinarnego, w tym diagnostyki gastroenterologicznej.

Praca kazuistyczna **Kaczorowska-Hać B.**, Wierzba J., Jagłowska J., Łaniec M., Balcerska A., Głęboka niedokrwistość oraz trombocytopenia u 18-letniej chorej z częściową monosomią chromosomu 5 (zespołem kociego krzyku). *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska Sect. D Med.* 2006; 60 (3 suppl. 16): 120-124, (**MNiSW: 5**) traktuje o głęboko niepełnosprawnej pacjentce, u której skrajne wyniszczenie, spowodowane wieloletnim niedożywieniem, skutkowało zagrażającą życiu niedokrwistością (stężenie Hb=1,0 g/dl) oraz małopłytkowością



(płytki krwi=35 G/l). Natychmiastowa terapia oparta o przetoczenia masy erytrocytarnej, nawadnianie parenteralne, postępowanie żywieniowe, suplementacja mikroelementów oraz witamin wraz z rehabilitacją doprowadziły do poprawy stanu ogólnego pacjentki. W kolejnym opisie kazuistycznym **Kaczorowska-Hac B.**, Balcerska A., Bałanda A., Hereditary spherocytosis and indifferntiated connective tissue disease in 17-year-old girl. *Ann. Univ. Marie Curie-Skłodowska Sect. D Med.* 2007; 62 (3 supl. 18): 220-223, (**MNiSW: 2**) przedstawiono trudności diagnostyczne w ustaleniu rozpoznania współistnienia wrodzonej sferocytozowej niedokrwistości hemolitycznej oraz niezidentyfikowanej choroby tkanki łącznej. Sferocytoza wrodzona, przewlekła niedokrwistość hemolityczna występuje w naszej szerokości geograficznej z częstością 1/10000-20000 ludności i charakteryzuje się przeważnie łagodnym przebiegiem oraz typowym obrazem klinicznym. Najpewniej jednak wieloletni wywiad reumatologiczny pacjentki wraz z jej terapią immunosupresyjną opóźnił dogłębną analizę przyczyny niedokrwistości. W oparciu o te obserwacje kliniczne, wskazano na istotę rozszerzania oceny morfologii krwi obwodowej o badanie retikulocytozy.

Z kolei opis przebiegu nietypowego powikłania pod postacią nabytej methemoglobinemii, po zastosowaniu leków znieczulających śluzówki jamy ustnej, u dwojga pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową imielosupresją po chemioterapii wraz z analizą postępowania terapeutycznego zawarty został w pracy **Kaczorowska-Hac B.**, Stefanowicz J., Stachowicz-Stencel T., Kozłowska M., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A., Methemoglobinemia in postchemotherapy stomatitis topical treatment: 2 pediatric cases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 34 (2): 137-139, (**IF: 0,973, MNiSW: 15**). Natomiast w kolejnej pracy kazuistycznej **Kaczorowska-Hac B.**, Matheisel A., Maciejka-Kapuscinska L., Wisniewski J., Alska A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A., Reszczyńska I., Anemia secondary to valproic acid therapy in a 13-year-old boy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6 (1): 4, przedstawiono rzadkie powikłanie długotrwałej terapii przeciwpadaczkowej, które skutkowało zaburzeniami typu dyserytropoetycznego prowadząc do niedokrwistości.

Temat zbiorowej pracy: Pawelec K., Salamonowicz M., Panasiuk A., Demkow U., Kowalczyk J., Balwierz W., Zaleska-Czepko E., Chybicka A., Szmyd K., Szczepanski T., Bubala H., Wysocki M., Kurylak M., Wachowiak J., Szpecht D., Młynarski W., Bulas M., Krawczuk-Rybak M., Leszczyńska E., Urasinski T., Peregud-Pogorzelski J., Balcerska A., **Kaczorowska-Hac B.**, Matysiak M., First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 836: 55-62, (**IF: 1,953, MNiSW: 25**) ujmuje podsumowanie wieloletnich, wielośrodkowych badań i analizę skuteczności leczenia dzieci z rozpoznaniem ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci nabytej

niedokrwistości aplastycznej (SAA, vSAA). W tym okresie (16 lat) poddano leczeniu 63 dzieci. Rokowanie w tej rzadkiej i ciężkiej chorobie jest zależne od odpowiedzi klinicznej na terapię immunoablacyjną. Stwierdzono, że stosowany u pacjentów leczonych w naszym kraju międzynarodowy protokół leczniczy, który opiera się na zastosowaniu globuliny antytymocytarnej oraz cyklosporyny, daje szansę na przedłużenie życia o 10 lat u 67% chorych dzieci.

Kolejna grupa opracowań dotyczy zakresu nieprawidłowości szeregu białokrwinkowego u dzieci. Rezultatem moich wieloletnich obserwacji, badań oraz analiz dotyczących przyczyn bezobjawowej leukopenii (obniżona liczba leukocytów) u zdrowych klinicznie dzieci, stała się publikacja **Kaczorowska-Hać B.**, Maciejka-Kapuścińska L., Reszczyńska I., Wiśniewski J., Buchowiecki L., Kozłowska M., Adamkiewicz-Drożyńska E., Przedłużająca się leukopenia u dzieci bez objawów chorobowych. *Dev. Period. Med.* 2014;18 (4): 489-494, (MNiSW: 7). Badaną grupę stanowiło 21 dzieci, u których podczas rutynowych badań (np. na życzenie rodziców, na zlecenie lekarza sportowego) w morfologii krwi obwodowej stwierdzono obniżoną liczbę leukocytów (średnia liczba leukocytów  $3,06 \times 10^9/l$ , mediana  $2,74 \times 10^9/l$ ). W trakcie diagnostyki wykluczono ostre i przewlekłe zakaźne przyczyny leukopenii, nie odnotowano również jakichkolwiek odbiegających od normy markerów biochemicznych. U wszystkich dzieci wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego stwierdzając bogatokomórkowe preparaty, bez obecności komórek nieprawidłowych i obcych. W ocenianych mielogramach zwracała natomiast uwagę znamienne mniejsza średnia liczba komórek prekursorowych leukocytów-mielocytów, metamielocytów, form pałeczkowatych oraz eozynofili przy znamienne wyższej liczbie mieloblastów, postaci segmentowych oraz monocytów.

Zbliżona tematyka ujęta została w opracowaniu **Kaczorowska-Hać B.**, Wierzbka J., Stefanowicz J., Sielachowicz K., Wlazłowski M., Balcerska A., Neutropenia niemowlęcia - czasem przewlekła i łagodna: obserwacje własne. *Med. Wieku. Rozw.* 2008; 12 (3): 767-770, (MNiSW: 6). Praca dotyczyła diagnostyki dziesięciorga niemowląt, u których z różnych przyczyn, wśród dobrego stanu klinicznego, wykonano morfologię krwi obwodowej, stwierdzając neutropenię (wartość średnia neutrofilii  $0,35 \times 10^9/l$ , agranulocytoza). Na podstawie rutynowych badań u większości dzieci wykluczono swoiste i nieswoiste infekcje (z wyjątkiem jednego niemowlęcia, u którego rozpoznano zapalenie płuc). Wyniki oznaczonych podstawowych badań biochemicznych pozostawały w zakresie wartości referencyjnych. U ośmiorga pacjentów wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego (rodzice

dwojga nie wyrazili zgody na badanie), a mielogram został oceniony jako prawidłowy. Okres normalizacji liczby neutrocytów wynosił od 6 do 10 miesięcy.

Ostatnia praca z cyklu prac hematologicznych dotyczy tematyki koagulologicznej. W publikacji kazuistycznej **Kaczorowska-Hac B.**, Wlazlowski M., Wierzba J., Balcerska A., Hemophilia A associated with Down's syndrome. *Ann. Hematol.* 2013; 92 (6): 841-842, (**IF: 2,396, MNiSW: 25**) przedstawiono przebieg kliniczny ciężkiej postaci hemofilii A u 5-letniego chłopca z zespołem Downa, u którego zastosowanie leczenia profilaktycznego zdecydowanie ograniczyło ilość wylewów dostawowych oraz poprawiło komfort życia. Jest to jeden z dwóch dostępnych w piśmiennictwie międzynarodowym opisów współistnienia tych dwóch schorzeń.

Kolejna grupa prezentowanych opracowań dotyczy zagadnień związanych z onkologią wieku dziecięcego.

W pracy Stefanowicz J., Owczuk R., Sierota D., **Kaczorowska-Hac B.**, Balcerska A., Does antineoplasm treatment decrease the glomerular filtration rate in children? *Kidney Blood Press. Res.* 2009; 32 (3): 194-199, (**IF: 1,714, MNiSW: 27**) oceniono wpływ chemioterapii wielolekowej na funkcję filtracyjną nerek u pacjentów po zakończonej terapii. W analizie porównano dwie grupy chorych po ukończonym leczeniu onkologicznym. Stwierdzono, że pacjenci obciążeni w dzieciństwie guzem Wilmsa (nephroblastoma) oraz innymi guzami litymi demonstrowali niższy wskaźnik przesaczenia kłębuszkowego (GFR) w porównaniu do wyleczonych ze schorzeń onkohematologicznych. Implikuje to konieczność stałego monitorowania funkcji nerek u każdego z pacjentów z wywiadem onkologicznym.

Opracowania zbiorowe autorów Stefanowicz J., Grabiec-Wiśniewska A., Stachowicz-Stencel T., Adamkiewicz-Drożyńska E., Bień E., **Kaczorowska-Hac B.**, Połczyńska K., Szolkiewicz A., Sierota D., Maciejka-Kpuścińska L., Płoszyńska A., Iżycka-Świeszewska E., Szutowicz E., Czauderna P., Reiter M., Hennig M., Balcerska A., Second neoplasms in children with solid tumours in the years 1992-2007: experiences of Gdańsk Medical Academy. *Med. Wieku Rozw.* 2008; 12 (4, cz. 2.): 1141-1147, (**MNiSW: 6**) oraz Stefanowicz J., Polczynska K., **Kaczorowska-Hac B.**, Sierota D., Maciejka-Kapuscinska L., Bien E., Szalewska M., Stachowicz-Stencel T., Drozynska E., Balcerska A., Second malignant neoplasms (SMN) in childhood : self experiences. W: *Advances in pediatric bone marrow transplantation and oncology: data presented during International Symposium 27-29.05. 2004, Wrocław-Piechowice*. Eds. A. Chybicka, B. Kazanowska, J. Toporski, Wrocław: Wrocław Medical University, 2004; 385-389, (**MNiSW: 12**) dotyczą długofalowych obserwacji w ośrodku onkologii dziecięcej w Gdańsku w zakresie częstości występowania,

diagnostyki, leczenia oraz rokowania pacjentów z innymi nowotworami. Z 420 dzieci, wyleczonych w dzieciństwie z choroby nowotworowej, w okresie od 3 lat do 19 lat po zakończonym leczeniu u 9 pacjentów rozpoznano drugi nowotwór, a leczenie zakończyło się zgonem aż u 5 z nich. Trudność w ustaleniu czynników predysponujących do wystąpienia choroby oraz zła odpowiedź kliniczna na terapię czynią rokowanie drugich nowotworów nadal niepewnym.

Kolejne opracowania obejmują prace zbiorowe z zakresu symptomatologii, terapii, roli leczenia wspomagającego oraz powikłań leczenia przeciwnowotworowego.

Rozdział w książce autorów: Balcerska A., Połczyńska K., **Kaczorowska-Hać B.**, Zastosowanie krwiotwórczych czynników w onkologii i hematologii. W: *Onkologia i hematologia dziecięca: T. 2. Pod red. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska*, Warszawa, Wydawnictwa Lekarskie PZWL, 2008; 971-984, (**MNiSW: 3**) dotyczy wskazań, roli oraz efektów stosowania rekombinowanych czynników wzrostu w leczeniu wspomagającym pacjentów z chorobą nowotworową.

Praca autorów: Balcerska A., Aleszewicz-Baranowska J., Adamkiewicz-Drożyńska E., Bień E., Sierota D., **Kaczorowska-Hać B.**, Kołecki P., Kowalczyk J., Kurylak A., Stachowicz-Stencel T., Stefańska K., Szolkiewicz A., Powikłania kardiotoxyczne u pacjentów z guzem Wilmsa leczonych antracyklinami. *Med. Wieku Rozw.* 2000; 4 (supl. 2): 111-119, (**MNiSW: 5**) omawia powikłania kardiotoxyczne antybiotyków antracyklinowych stosowanych w protokołach chemioterapeutycznych u dzieci z rozpoznaniem guza Wilmsa (nephroblastoma).

Z kolei tematem pracy autorów: Balcerska A., Drożyńska E., Połczyńska K., Stachowicz-Stencel T., Stefanowicz J., Szolkiewicz A., Bień E., **Kaczorowska-Hać B.**, Sierota D., Acute complications of the treatment of Hodgkin's disease in children. *Nowotwory J. Oncol.* 2001; 51(4): 376-379, (**MNiSW: 4**) jest analiza ostrych powikłań terapii choroby Hodgkina.

Opracowanie autorów: Stachowicz-Stencel T., Bień E., Zawitkowska-Klaczyńska J., Dudkiewicz E., Drożyńska E., Kątski K., Połczyńska K., Sierota D., Stefanowicz J., Szolkiewicz A., **Kaczorowska-Hać B.**, Czauderna P., Stoba C., Kosiak W., Czarniak P., Balcerska A., Kowalczyk J. R., Malignant pelvic neoplasms in children treated in two Polish oncological centres. *Med. Wieku Rozw.* 2004; 8 (2cz. 1.): 159-168, (**MNiSW: 4**) przedstawia częstość występowania nowotworów miednicy małej. W materiale kliniki w latach 1992-2003 dominowały: mięsaki tkanek miękkich (55%), guzy germinalne (39%), neuroblastoma (6%). Wśród rozpoznań przeważały stadia zaawansowania III oraz IV (90%).

Praca autorów: Połczyńska K., Bień E., Stefanowicz J., Drożyńska E., Szolkiewicz A., Stachowicz-Stencel T., Sierota D., **Kaczorowska-Hań B.**, Kosiak W., Balcerska A., Objawy neurologiczne w przebiegu zwojaka zarodkowego współczulnego u dzieci: doświadczenia własne. *Med. Wieku Rozw.* 2005; 9 (3cz. 2.): 477-486, (MNiSW: 4) przedstawia rodzaj oraz częstość objawów neurologicznych u pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu neuroblastoma w III oraz IV stopniu zaawansowania. Wśród dolegliwości odnotowano: niedowład kończyn dolnych, dolegliwości bólowe kręgosłupa, nietrzymanie moczu oraz zespół Hornera. Po zastosowaniu chemioterapii wraz z uzyskaniem remisji objawy neurologiczne ustąpiły.

Tematyki onkologicznej dotyczą też dwie prace kazuistyczne: **Kaczorowska-Hań B.**, Pirski M. I., Balcerska A., Rzadka przyczyna guza o umiejscowieniu nerkowym: trudności diagnostyczne. *Pol. Przegl. Chir.* 2004; 76 (5): 513-518, (MNiSW: 5) oraz Aleszewicz-Baranowska J., Rogowski J., Drożyńska E., Fiszer R., **Kaczorowska-Hań B.**, Balcerska A., Torbiel śródpiersia u 3,5-letniej dziewczynki rozpoznana echokardiograficznie. *Pediatr. Pol.* 2001; 76 (9): 707-710, (MNiSW: 4). Przedstawiono w nich symptomatologię oraz rolę badań dodatkowych i obrazowych w diagnostyce nowotworów łagodnych.

Pozostałe publikacje ujęte są w wykazie publikacji (Załącznik 5) i analizie bibliometrycznej (Załącznik 6).

*b) dane bibliometryczne (Załącznik 6.)*

- Autorka lub współautorka 11 prac z listy filadelfijskiej z współczynnikiem oddziaływania (IF 21, 206), oryginalnych publikacji naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, rozdziałów w monografiach i podręcznikach.

- Sumaryczny IF zgodnie z rokiem opublikowania: **21, 206**
- Suma punktów MNiSW: **374**
  - Liczba cytowań:
- Wg bazy Web of Science (Wos): **19**
- Indeks Hirscha:
- Wg bazy Web of Science (WoS): **2**

*c) projekty badawcze*

Współwykonawca projektu naukowego w ramach badań statutowych **ST-02-0008/07** w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w latach 2013-2015 „Poszukiwania czynników wpływających na rozwój i progresję choroby i czynników wpływających na wystąpienie powikłań leczenia w chorobach nowotworowych wieku rozwojowego”.

*d) staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych*

- 02. 1995 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Abteilung Kinderchirurgie, Chirurgische Klinik, staż naukowy.
- 05. 2008 Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie, staż naukowy.

e) *aktywność zawodowa*

- Od 01.04. 1996 do 30.09. 2014 byłam pracownikiem naukowym Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Od 01.04. 2015 jestem pracownikiem naukowym Wydziału Rehabilitacji i Kinezylogii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku.
- Od 1.10. 2015 pełnię funkcję kierownika Zakładu Terapii Zajęciowej Wydziału Rehabilitacji i Kinezylogii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku.
- Jestem członkiem Rady Programowej kierunku terapia zajęciowa.
- W latach 2015-2018 byłam promotorem 2 prac magisterskich oraz 12 licencjackich studentów kierunku fizjoterapii Wydziału Rehabilitacji i Kinezylogii Akademii Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku.
- Prowadzę zajęcia ze studentami z kierunku fizjoterapii (tryb stacjonarny oraz niestacjonarny) oraz studentami kierunku terapii zajęciowej. Tematyka zajęć dotyczy zagadnień pediatrycznych (fizjoterapia kliniczna i pomoce rehabilitacyjne w pediatrii, zagadnienia kliniczne w pediatrii), zakresu ochrony zdrowia i opieki społecznej, jak również pierwszej pomocy przedmedycznej. Prowadzę zajęcia praktyczne ze studentami kierunku fizjoterapii w Przychodni Mickiewicza w Gdańsku.
- Od 2014 pracuję jako lekarz pediatra w Przychodni Mickiewicza w Gdańsku.
- Od 2005 pracuję sezonowo jako lekarz pediatra w Szpitalu Rehabilitacyjno – Hematologicznym dla Dzieci „Orlik” w Kudowie Zdroju.

g) *organizacje:*

- Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

Gdańsk 2018

Podpis wnioskodawcy

6.06.2018

*Saubar Kowalska*