

KID1.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAJWYŻSZEJ
Przewodnicząca

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

A Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAJWYŻSZEJ	
wpl. dnia	20-01-2023
L. dz. RN-BW/	92

Warszawa, dnia 2023-01-11

Prof. dr hab. med. Joanna Pawłowska
Kierownik Kliniki Gastroenterologii,
Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – CZD”

25-01-2023

Ocena dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego dr Hanny Danielewicz pt. „Ocena interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w uwarunkowaniu chorób alergicznych u dzieci”.

1. Informacje o Kandydatce oraz przebieg pracy zawodowej

Dr nauk medycznych Hanna Danielewicz jest absolwentką Wydziału Lekarskiego, Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytetu Medycznego) im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W 1999 roku uzyskała tam dyplom lekarza, a następnie w latach 2001 - 2005 odbyła szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury w Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii. Kandydatka cały czas jest związana zawodowo z tą Kliniką, pracując początkowo na stanowisku asystenta, a następnie do chwili obecnej adiunkta.

W 2005 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Polimorfizm w obrębie promotora genu dla łańcucha alfa receptora IL-4 u dzieci obciążonych atopią” - Promotor - Prof. dr hab. Andrzej Boznański.

Po szkoleniu specjalizacyjnym w 2007 roku uzyskała tytułu specjalisty w zakresie pediatrii, a w 2013 roku w zakresie alergologii.

Swoją wiedzę i kliniczne umiejętności dr n. med. Hanna Danielewicz wzbogacała uczestnicząc w warsztatach realizowanych w ramach programów międzynarodowych między innymi w Holandii w 2007 i 2009 roku, w Niemczech 2008 i 2009 roku, w Austrii w 2008 roku i we Włoszech w 2008 roku.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione mi do oceny w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Marii Danielewicz osiągnięcie naukowe pt. „Ocena interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w uwarunkowaniu chorób alergicznych u dzieci” jest cyklem sześciu powiązanych tematycznie publikacji. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w latach 2017-2021, wszystkie w czasopiśmie naukowych

posiadających współczynnik oddziaływania Impact Factor odpowiednio: 1,227; 1,727; 2,242; 3,406; 4,584 i 2,676. Łączny Impact Factor prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 15,862, a w punktacji MNiSW/MEiN – 385,0. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszą autorką, a Jej udział w ich realizacji był decydujący. W załączeniu znajdują się oświadczenia habilitantki i współautorów prac wykazanych w cyklu stanowiących osiągnięcie naukowe, wskazujące na merytoryczny wkład w powstanie każdej pracy.

Pierwszą część cyklu stanowią dwie prace (*Hanna Danielewicz, Anna Dębińska, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. IL-4RA gene expression in PBMC with regard to place of living and atopy status. Adv Clin Exp Med 2018, 27: 173-177, IF 1,227 Pkt. MNiSW:15* oraz *Hanna Danielewicz, Anna Dębińska, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. IL4RA gene expression in relation to 150V, Q551R and C3223T polymorphisms. Adv Clin Exp Med 2021, 30: 17-22, IF 1,727 Pkt. MEiN 70*) opisujące poziom ekspresji i genotypy dla jednego z kluczowych genów w procesach alergicznych – podjednostki alfa receptora dla *IL4 (IL4R)*. Habilitantka w obu pracach zaprezentowała wyniki porównania poziomu ekspresji *IL4RA* u dzieci alergicznych w zależności od miejsca zamieszkania i genotypu dla trzech różnych polimorfizmów typu *SNP: 150V, Q551R oraz C-3223T*. Mimo, iż nie odnotowała statystycznie istotnych różnic w poziomie ekspresji *IL4RA* w odniesieniu do miejsca zamieszkania, to jednak zaobserwowała trend do niższego poziomu ekspresji dla pacjentów atopowych zamieszkujących w środowisku wiejskim. Podobnie w drugiej pracy przedstawiającej związek pomiędzy genotypem dla najważniejszych *SNP IL4R*, a poziomem ekspresji, wykazała pewien trend, bez statystycznie istotnych różnic.

Znaczenie uzyskanych wyników:

W literaturze jest bardzo niewiele prac poświęconych temu zagadnieniu. Habilitantka swoimi badaniami wskazała na możliwy związek ekspresji *IL4RA* związany zarówno ze specyficznym genotypem jak i zamieszkaniem w środowisku wiejskim. Jak słusznie jednak zauważyła regulacja ekspresji *IL4RA* jest procesem bardziej złożonym, prawdopodobnie dynamicznym i wymaga dalszych badań.

Drugą część cyklu stanowią cztery prace zajmujące się szerszą oceną oddziaływań środowiskowych w odniesieniu do ekspresji genów, co stanowi podstawę interakcji gen-środowisko.

W trzecim poglądowym artykule (*Hanna Danielewicz, Grzegorz Myszczyzyn, Anna Dębińska, Anna Myszkal, Andrzej Boznański, Lidia Hirnle. Diet in pregnancy - more than*

food. Eur J Pediatr 2017, 176: 1573-1579, IF 2,242, Pkt. MNiSW 30,00) Habilitantka dokonała przeglądu literatury w zakresie wymagań dotyczących diety i preparatów suplementacyjnych oraz ich wpływu na proces programowania rozwojowego w czasie ciąży. Praca stanowi ważne podsumowanie współczesnej wiedzy oraz porównanie konsensusów różnych towarzystw naukowych.

Kolejna czwarta publikacja (*Hanna Danielewicz, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyżyn, Anna Myszkal, Lidia Hirnle, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. Sensitisation patterns and allergy outcomes in pregnant women living in the urban area. Allergy Asthma Clin Immunol 2021, 17: 46 [10 s.], IF 3,406, Pkt. MEiN 70*) stanowi opis profilu uczuleń i przebieg choroby alergicznej u ciężarnych kobiet. Habilitantka dokonała oceny specyfiki okresu ciąży, występowania uczulenia IgE zależnego oraz różnych fenotypów alergicznych, z oceną wpływu ciąży na przebieg chorób u 200 kobiet. Wykazała, że 48% kobiet było uczulonych na co najmniej jeden alergen. 7,5% kobiet miało o astmę rozpoznaną przez lekarza, 21,5% alergiczny nieżyt nosa, 11,5% atopowe zapalenie skóry i 18,5% alergię pokarmową.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Do ciekawych spostrzeżeń należy wykazanie, że wśród chorób alergicznych atopowe zapalenie skóry miało największą tendencję do zaostrzania się w czasie ciąży.

W piątej pracy (*Hanna Danielewicz, Artur Gurgul, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyżyn, Tomasz Szmatoła, Anna Myszkal, Igor Jasielczuk, Anna Drabik-Chamerska, Lidia Hirnle, Andrzej Boznański. Maternal atopy and offspring epigenome-wide methylation signature. Epigenetics 2021, 16: 629-641, IF 4,584, Pkt. MEiN 100*) Dr n. med. Hanna Danielewicz zajęła się wpływem atopii matki na profil metylacji DNA w krwi pępowinowej oraz oceną ekspresji wybranych genów w odniesieniu do atopii matki i diety w czasie ciąży. W tym celu przeprowadziła analizę metylacji DNA całego genomu w kohorcie 96 par matka-dziecko. Habilitantka wykazała wpływ atopii matki na profil metylacji DNA w krwi pępowinowej dla 83 miejsc (DMs) związanych z określonymi genami jak i występujących w regionach międzygenowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że część z nich do tej pory nie była raportowana w kontekście alergii. Istotnym również było przeprowadzenie analizy szlaków sygnałowych związanych z genami, dla których odnotowano różnice w metylacji DNA. Pozwoliło to na wykazanie obecności trendu dla szlaków związanych z metabolizmem puryn, przejścia G1/S w cyklu mitotycznym, podziału komórek macierzystych i homeostazy glukozy komórkowej.

Znaczenie uzyskanych wyników:

W pracy potwierdzono wpływ atopii matki na profil metylacji DNA we krwi pępowinowej dzieci i tym samym potencjalnie związanego z nią działania pro-alergicznym cytokin. Wyniki badania stanowią potencjalny dowód na istnienie opisywanego w badaniach epidemiologicznych „efektu matczynego”, kiedy wpływ atopii matki jest obciążony większym ryzykiem dla dziecka, niż atopia ojca. Z punktu widzenia praktycznego pozwala to na ukierunkowanie profilaktyki na okres płodowy. Istotne było wykazanie zmiany metylacji dla genów nieopisywanych dotychczas w kontekście wpływu na choroby alergiczne, co stanowi potencjał do dalszych badań.

W ostatniej, szóstej publikacji (*Hanna Danielewicz, Artur Gurgul, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyzyn, Tomasz Szmatola, Anna Myszkal, Igor Jasielczuk, Anna Drabik-Chamerska, Lidia Hirnle, Andrzej Boznański. Pet ownership in pregnancy and methylation pattern in cord blood. Genes Immun 2021, 22: 305-312, IF 2,676, Pkt. MEiN 100*) Habilitantka dokonała dodatkową analizę wpływu obecności zwierząt domowych na profil metylacji DNA. W analizie z wykorzystaniem kowariantów wykazała obecność 113 miejsc DMs z różnicami metylacji w grupach. Na podkreślenie zasługuje fakt, że na pierwszych miejscach znalazły się miejsca CpG między innymi w genach *UBA7*, który jest związany z funkcjonowaniem wrodzonego układu odpornościowego, *THRAP3* który jest związany z rytmem dobowym i *PDE8A*, który podlega ekspresji w mięśniach gładkich dróg oddechowych i reguluje odpowiedź na receptory beta-adrenergiczne. W analizie regionalnej wykazano różnice metylacji dla dwóch regionów promotorowych: *RN7SL621P* i *RNU6-211*, o nieznanym funkcji. Dodatkowa analiza szlaków sygnałowych i procesów metabolicznych pozwoliła Habilitantce na wykazanie trendu dla procesów regulacji limfocytów B, produkcji immunoglobulin i zmian struktury nabłonka. Ponadto w analizie regionalnej wykazano trend dla produkcji cytokin, różnicowania limfocytów Th17, komórek B oraz różnicowania Th1/Th2. Analiza typu „cis-regulatory elements” ujawniła natomiast statystycznie istotny związek ze szlakami związanymi z układem odpornościowym, takimi jak regulacja IL-18, receptorów Toll, IL-6 oraz aktywacji dopełniacza.

Znaczenie uzyskanych wyników:

Uzyskane wyniki pozwoliły Habilitantce na zaproponowanie modelu, w którym ekspozycja zwierząt domowych w czasie ciąży powoduje niewielkie zmiany we wzorcach metylacji DNA. Zmiany te sumarycznie znajdują odzwierciedlenie w procesach biologicznych regulujących zarówno wrodzoną (sygnalizacja Toll, IIC) jak i adaptacyjną (IL-8, IL-18, IL-6) odpowiedź immunologiczną. Istotne znaczenie ma stwierdzenie, że

programowanie układu immunologicznego w okresie płodowym wydaje się być prawdopodobnym wytłumaczeniem ochronnej roli zwierząt domowych w stosunku do alergii.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego należy podkreślić, że do chwili obecnej zagadnienie wpływu atopii matki na profil metylacji DNA u dzieci oraz wpływ obecności zwierząt domowych nie było szczegółowo badane. Prace Habilitantki stanowią cenny wkład w badania dotyczące genetyki choroby alergicznej i przekierowania układu immunologicznego we wczesnym okresie życia. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia (we wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem – a więc odpowiedzialnym m.in. za opracowanie koncepcji naukowej badania) są zdecydowanie jednorodne pod względem tematyki prowadzonych badań. Zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym co świadczy o uznaniu ich wartości naukowej i praktycznej.

3. Omówienie innych osiągnięć naukowych, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

Dr nauk medycznych Hanna Danielewicz jest autorem lub współautorem 37 pełnotekstowych publikacji naukowych. W tej liczbie 27 publikacji stanowią prace oryginalne, 7 prace poglądowe, 1 opis kazuistyczny, 2 rozdziały w monografiach.

Pięć prac oryginalnych i jedna praca poglądowa stanowi osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Dodatkowo dorobek naukowy jest uzupełniony o liczne streszczenia zjazdowe zagraniczne i krajowe.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (Impact Factor) Jej prac wynosi 174,524 (MNiSW: 769). Liczba punktów z wyłączeniem osiągnięcia: IF 158,662 (MNiSW: 384).

Liczba cytowań to 578, a indeks Hirscha wynosi 10.

Działalność naukowo – badawcza Habilitantki jest szeroka i koncentruje się wokół istotnych zagadnień związanych z chorobami alergicznymi u dzieci. Obserwowany w ostatnich latach znaczący wzrost występowania chorób alergicznych związany jest zarówno z wpływem środowiska jak i z podłożem genetyczne. I właśnie interakcja obu czynników jest przedmiotem Jej licznych badań.

W latach 2001-2004 brała udział w realizacji projektu *ALEGRO* finansowanego z EC koordynowanego przez prof. Paula Cullinana, Faculty of Medicine, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, pt. *Rola czynników środowiskowych i infekcji w etiologii*

atopii i astmy oskrzelowej u dzieci, akronim: E21-4AYC. Wyniki badań zostały przedstawione między innymi czasopiśmie *Allergy* w 2007 roku (IF 5,014).

W kolejnym międzynarodowym projekcie **GABRIEL** oceniającym wpływ środowiska związanego z rolnictwem w dzieciństwie w odniesieniu do występowania chorób alergicznych koordynowała badania prowadzone w Polsce. Koncepcja badania opierała się na wynikach badań epidemiologicznych potwierdzających ochronny efekt środowiska wiejskiego w odniesieniu do alergii. Wyniki badań przedstawiono w kilkunastu publikacjach, między innymi w *J Allergy Clin Immunol* w 2011 (IF 11,003), 2012 roku (IF 12,04) i 2007 roku (IF 13,258) oraz w *Allergy* w 2013 roku (IF 5,995) i 2017 roku (IF 6,048). W ramach projektu GABRIEL dokonano również jednego z ważniejszych odkryć dotyczących genetyki astmy dziecięcej - odkrycie genu *ORMDL3/GSDMB* na chromosomie 17q21 w analizie typu GWAS.

Dodatkowo Habilitantka brała udział w badaniach genetycznych dotyczących odpowiedzi wrodzonej układu immunologicznego w kontekście występowania fenotypów alergicznych (publikacja w *Adv Clin Exp Med* w 2019 roku - IF 1,514) oraz w ramach grantu dla młodych naukowców - udział w projekcie dotyczącym modyfikacji genetycznych, w tym polimorfizmu genu fillagryny oraz regionu międzygenowego w zakresie chromosomu 11q13.5 w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry u dzieci (publikacje w *Adv Clin Exp Med* 2017 -IF 1,262 i *Adv Dermatol Allergol* w 2020 roku - IF 1,837).

W podsumowaniu należy podkreślić, że zainteresowania naukowe Habilitantki, praktycznie od początku Jej pracy naukowo-badawczej są jasno sprecyzowane, jednorodne i konsekwentne w swojej tematyce i dotyczą szeroko zakrojonych zagadnień związanych z genetycznym i środowiskowym wpływem na rozwój reakcji alergicznych u dzieci.

4. Ocena działalności dydaktycznej, klinicznej i organizacyjnej

Dr n. med. Hanna Danielewicz jest doświadczoną klinicystką, pracującą w ramach szpitalnej i ambulatoryjnej opieki pediatrycznej i alergologicznej.

Posiada umiejętności niezbędne w pracy organizacyjnej. Była wykonawcą wielu projektów i grantów naukowych zarówno polskich jak i zagranicznych. Na podkreślenie zasługuje udział w czterech projektach finansowanych przez EC w ramach współpracy międzynarodowej: **ALEGRO, GABRIEL, FORALLVENT, 2WAYS - 5PR, 6PR, 7PR.**

W trzech pierwszych działając jako współbadacz jednocześnie realizowała granty Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB). Brała udział w spotkaniach partnerów i prezentacji polskich wyników, udział w spotkaniach

typu "burzy mózgu" dotyczących projektowania badań, oceny i interpretacji danych oraz aktywny udział w przygotowaniu publikacji, zarówno w ramach spotkań jak i w trybie cyfrowym.

W projekcie *GABRIEL* była współorganizatorką warsztatów odbywających się w Polsce (Wrocław 2006; Krasków 2007; Wrocław 2008), a w projekcie *FORALLVENT* międzynarodowej konferencji we Wrocławiu w 2009 roku.

Ponadto prowadzi działalność dydaktyczną w ramach kursów wstępnego i podsumowującego do specjalizacji z pediatrii.

W latach 2006-2011 Kandydatka sprawowała opiekę nad Studenckim Kołem Naukowym Alergologii Dziecięcej.

5. Nagrody i wyróżnienia

Dr nauk medycznych Hanna Danielewicz za swoją działalność naukową otrzymała cztery Nagrody Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w dydaktyce i pracy organizacyjnej w tym:

- nagrodę zespołową I stopnia w 2003 roku
- nagrodę za pracę z najwyższym IF w 2012 roku
- nagrodę indywidualną I stopnia w 2012 roku za cykl publikacji z zakresu środowiskowych i genetycznych uwarunkowań astmy i atopii
- nagrodę indywidualną I stopnia w 2015 roku za cykl publikacji dotyczących wpływu środowiska wiejskiego i diety na występowanie zaburzeń alergicznych w populacji dzieci i młodzieży Europy Środkowej wydanych w latach 2012-2013

Ponadto otrzymała w 2006 roku od Polskiego Towarzystwa Alergologicznego III Nagrodę Prof. Obtulowicza za pracę doktorską, a w 2021 roku nominację do tytułu Naukowca Przyszłości na Forum Inteligentnego Rozwoju.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W podsumowaniu stwierdzam, że Dr nauk medycznych Hanna Danielewicz zgromadzała wartościowy i jednolity tematycznie dorobek naukowy poświęcony ważnemu klinicznie i społecznie problemowi alergii u dzieci. Wysoka wartość merytoryczna prac Kandydatki potwierdza, że opanowała warsztat naukowy na poziomie gwarantującym dalszy rozwój naukowy i kierowanie zespołami badawczymi.

Przeprowadzona przeze mnie ocena dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie dydaktyki, kształcenia kadry medycznej, działalności organizacyjnej Dr nauk medycznych Hanny Danielewicz pozwala stwierdzić, że Kandydatka spełnia wymagania w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t.j. DZ. U. Z 2021 r. poz. 478).

Znaczenie przeprowadzonych badań zostało wcześniej potwierdzone poprzez przyjęcie prac Habilitantki do publikacji w renomowanych, recenzowanych czasopismach.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie Dr n. med. Hanny Danielewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Joanna Pawłowska
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska

Prof. dr hab. med. Joanna Pawłowska