



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

AUTOREFERAT

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

dr n. med. Anna Dębińska

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

1. Imię i nazwisko:

Anna Dębińska (zd. Nowak)

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2003 – dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, za bardzo dobre wyniki w nauce otrzymałam listy wyróżniające od Dziekana Wydziału Lekarskiego oraz JM Rektora Uczelni

2004 – Lekarski Egzamin Państwowy

2011 – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią.” Promotorem pracy był Prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański. Za pracę doktorską otrzymałam Nagrodę JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Posiadane specjalizacje lekarskie:

2012 – Tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii – Centrum Egzaminów Medycznych
Opiekun specjalizacji: Prof. dr hab. med. Andrzej Boznański

2016 – Tytuł specjalisty w dziedzinie alergologii – Centrum Egzaminów Medycznych
Opiekun specjalizacji: Prof. dr hab. med. Andrzej Boznański

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Zatrudnienie akademickie:

2004 - 2008 – studia doktoranckie w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2008 - 2012 zatrudnienie na stanowisku asystenta w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu/Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich

2012 – do chwili obecnej zatrudnienie na stanowisku adiunkta w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zatrudnienie szpitalne:

2003 – 2004 – staż podyplomowy w Akademickim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu

od 2005 do chwili obecnej – zatrudnienie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu (wcześniej Akademicki Szpital Kliniczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr1) stanowiska: 2005 – 2008 – rezydentura z pediatrii; od 2008 zatrudnienie na stanowiskach kolejno młodszy asystent, starszy asystent, starszy lekarz

4. **Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.**

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie 6 publikacji naukowych pt. **„Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry jako czynnik prognostyczny rozwoju schorzeń alergicznych.”**

Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład cyklu: 21,397, punktacja MNiSW: 575,0. Publikacje powstały w latach 2017-2023, we wszystkich jestem pierwszym lub jedynym autorem.

4.1.1. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population*. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, vol. 26, nr 6, s. 991-998, DOI:10.17219/acem/61430

IF: 1,262

Pkt. MNiSW:15

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu badania; pozyskaniu funduszy na realizację badania; kierowaniu i nadzorze nad realizacją projektu; opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowaniu warunków reakcji w celu optymalizacji; gromadzeniu materiałów i danych: organizacja i prowadzenie spotkań informacyjnych w żłobkach i lokalnych gabinetach lekarzy rodzinnych; rekrutacji pacjentów; przygotowaniu kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniu; przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego w ramach corocznych wizyt kontrolnych na wszystkich etapach badania, konsultacjach alergologicznych – opieka lekarska nad pacjentami objętymi badaniem i grupą kontrolną; nadzorze nad procesem pobierania krwi oraz nad realizacją analiz laboratoryjnych, w tym genotypowania; stworzeniu planu analizy, analizie merytorycznej i interpretacji uzyskanych wyników; analizie statystycznej i opracowaniu graficznym wyników; sformułowaniu wyników końcowych; przeglądzie literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

2. **Dębińska Anna**: *New treatments for atopic dermatitis targeting skin barrier repair via the regulation of FLG expression*. Journal of Clinical Medicine, 2021, vol. 10, nr 11, art.2506 [24 s.], DOI:10.3390/jcm10112506

IF: 4,964

Pkt. MNiSW:140

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu przeglądu literatury; opracowaniu metodyki badania; zgromadzeniu i przeglądzie literatury z wyborem konkretnych prac; sformułowaniu wniosków końcowych; przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

3. **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children*. Postępy Dermatologii i Alergologii, 2020, vol. 37, nr 1, s. 103-110, DOI:10.5114/ada.2020.93388

IF: 1,837

Pkt. MNiSW:70

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu badania; pozyskaniu funduszy na realizację badania; kierowaniu i nadzorze nad realizacją projektu; opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowaniu warunków reakcji w celu optymalizacji; gromadzeniu materiałów i danych: organizacja i prowadzenie spotkań informacyjnych w żłobkach i lokalnych gabinetach lekarzy rodzinnych; rekrutacji pacjentów; przygotowaniu kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniu; przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego w ramach corocznych wizyt kontrolnych na wszystkich etapach badania, konsultacjach alergologicznych – opieka lekarska nad pacjentami objętymi badaniem i grupą kontrolną; nadzorze nad procesem pobierania krwi oraz nad realizacją analiz laboratoryjnych, w tym genotypowania; stworzeniu planu analizy, analizie merytorycznej i interpretacji uzyskanych wyników; analizie statystycznej i opracowaniu graficznym wyników; sformułowaniu wyników końcowych; przeglądzie literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

4. **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Boznański Andrzej, Matusiak Łukasz, Szepietowski Jacek C.: *A small proline-rich protein (SPRR) gene variant contributes to atopic eczema and eczema-associated asthma susceptibility*. Postępy Dermatologii i Alergologii, 2022, vol. 39, nr 5, s. 965-971, DOI:10.5114/ada.2022.113145

IF: 1,664

Pkt. MNiSW:70

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu badania; pozyskaniu funduszy na realizację badania; kierowaniu i nadzorze nad realizacją projektu; opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowaniu warunków reakcji w celu optymalizacji; gromadzeniu materiałów i danych: organizacja i prowadzenie spotkań informacyjnych w żłobkach i lokalnych gabinetach lekarzy rodzinnych; rekrutacji pacjentów; przygotowaniu kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniu; przeprowadzeniu badania podmiotowego i

przedmiotowego w ramach corocznych wizyt kontrolnych na wszystkich etapach badania, konsultacjach alergologicznych – opieka lekarska nad pacjentami objętymi badaniem i grupą kontrolną; nadzorze nad procesem pobierania krwi oraz nad realizacją analiz laboratoryjnych, w tym genotypowania; stworzeniu planu analizy, analizie merytorycznej i interpretacji uzyskanych wyników; analizie statystycznej i opracowaniu graficznym wyników; sformułowaniu wyników końcowych; przeglądzie literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

5. Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Sozańska Barbara: *Genetic variants in epidermal differentiation complex genes as predictive biomarkers for atopic eczema, allergic sensitization, and eczema-associated asthma in a 6-year follow-up case-control study in children*. Journal of Clinical Medicine, 2022, vol. 11, nr 16, art.4865 [18 s.], DOI:10.3390/jcm11164865

IF: 4,964

Pkt. MNiSW:140

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu badania; pozyskaniu funduszy na realizację badania; kierowaniu i nadzorze nad realizacją projektu; opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowaniu warunków reakcji w celu optymalizacji; gromadzeniu materiałów i danych: organizacja i prowadzenie spotkań informacyjnych w żłobkach i lokalnych gabinetach lekarzy rodzinnych; rekrutacji pacjentów; przygotowaniu kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniu; przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego w ramach corocznych wizyt kontrolnych na wszystkich etapach badania, konsultacjach alergologicznych – opieka lekarska nad pacjentami objętymi badaniem i grupą kontrolną; nadzorze nad procesem pobierania krwi oraz nad realizacją analiz laboratoryjnych, w tym genotypowania; stworzeniu planu analizy, analizie merytorycznej i interpretacji uzyskanych wyników; analizie statystycznej i opracowaniu graficznym wyników; sformułowaniu wyników końcowych; przeglądzie literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

6. Dębińska Anna, Sozańska Barbara: *Epicutaneous sensitization and food allergy: preventive strategies targeting skin barrier repair - facts and challenges*. Nutrients, 2023, vol. 15, nr 5, art.1070 [29 s.], DOI:10.3390/nu15051070

IF: 6,706

Pkt. MNiSW:70

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i planu przeglądu literatury; opracowaniu metodyki badania; zgromadzeniu i przeglądzie literatury z wyborem konkretnych prac; sformułowaniu wniosków końcowych; przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

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

Wprowadzenie:

Narastająca skala zachorowań na choroby alergiczne sprawia, że stanowią one nie tylko wiodący problem medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny. Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest uznawane za najczęstszą zapalną chorobą skóry wieku dziecięcego o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, której częstość w tej grupie wiekowej szacuje się aktualnie na 15-30% [1]. AZS jest często pierwszą manifestacją atopii we wczesnym dzieciństwie, a pojawienie się tego fenotypu rozpoczyna marsz alergiczny. Według klasycznej definicji marsz alergiczny to naturalna historia chorób atopowych charakteryzująca się typową kolejnością i progresją objawów od atopowego zapalenia skóry i alergii pokarmowej w pierwszych dwóch latach życia do astmy i nieżytu nosa w późniejszym okresie [2,3]. Zrozumienie patogenezы atopowego zapalenia skóry oraz zidentyfikowanie czynników ryzyka, które prowadzą do rozwoju AZS mogą odpowiadać także za progresję objawów alergicznych i rozwój kolejnych schorzeń, jest przedmiotem intensywnych badań także w kontekście profilaktyki chorób alergicznych. Problem wciąż pozostaje otwarty z uwagi na fakt, że AZS jest chorobą heterogenną o złożonej etiologii, w której uwzględnia się udział czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych, prowadzących do dysfunkcji bariery naskórkowej oraz dysregulacji odpowiedzi immunologicznej [4]. W ciągu ostatniej dekady coraz większą rolę przypisuje się zaburzeniom funkcji bariery naskórkowej, uznając jej kluczową rolę w rozwoju AZS [5]. Co więcej, liczne badania wskazują na udział defektu bariery naskórkowej w rozwoju swoistego IgE-zależnego uczulenia, alergii pokarmowej oraz innych chorób alergicznych jak astma czy alergiczny nieżyt nosa [6]. Mechanizmem wyjaśniającym marsz alergiczny może być proces przeznaskórkowej sensytyzacji silnie zależny od upośledzonej funkcji bariery naskórkowej i zaburzenia jej przepuszczalności, co sprzyja zwiększonej skórnej

penetracji alergenów stymulujących odpowiedź immunologiczną zależną od Th2 i produkcję IgE, a w konsekwencji predysponuje do rozwoju objawów alergii wziewnej i/lub pokarmowej [6,7]. Nieprawidłowości obserwowane w obrębie zmienionej, ale też pozornie zdrowej skóry u chorych z AZS dotyczą głównie warstwy rogowej naskórka, a w szczególności tzw. kopert rogowej (*ang. cornified envelope – CE*) odpowiedzialnej za efektywne funkcjonowanie bariery naskórkowej. Podstawowym zaburzeniem na poziomie molekularnym jest nieprawidłowa ekspresja białek strukturalnych koperty rogowej naskórka takich jak filagryna, horneryna, inwolukryna czy lorykryna [8,9]. Proces regulacji ekspresji tych białek jest prawdopodobnie bardziej złożony, jednak główną rolę przypisuje się mutacjom i polimorfizmom w genach zlokalizowanych w kompleksie różnicowania naskórka (*ang. epidermal differentiation complex – EDC*) [10]. Kompleks EDC to klaster genów w regionie chromosomowym 1q21 kodujących białka strukturalne i regulatorowe ulegające ekspresji w naskórku podczas procesu końcowego różnicowania keratynocytów [11]. Mutacje w genie kodującym filagrynę (FLG) pozostają, jak dotąd, jednym z najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka rozwoju AZS [12]. Warto jednak podkreślić, że chociaż wyniki licznych badań bezspornie wskazują na istotną rolę mutacji w obrębie genu dla FLG w patogenezie schorzeń alergicznych, istnieją dane sugerujące, że nie jest to jedyny czynnik genetyczny odpowiedzialny za rozwój AZS. Częstość występowania mutacji w genie dla FLG wśród pacjentów z AZS w populacji europejskiej nie przekracza 50%, natomiast w populacjach pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego mutacje te są nieobecne lub bardzo rzadkie nawet wśród osób z AZS [13]. Dodatkowo dysregulacja funkcji bariery naskórkowej stwierdzana jest także u pacjentów z AZS niebędących nosicielami mutacji w genie FLG [14]. Obserwacje te sugerują, że za rozwój AZS a w konsekwencji innych schorzeń alergicznych muszą odpowiadać dodatkowe, niezidentyfikowane warianty genetyczne w obrębie genów kodujących białka odpowiedzialne za prawidłową budowę i funkcję bariery naskórkowej. Badania oparte na metodzie skanowania całego genomu z analizą sprzężeń doprowadziły do wytypowania regionów (*loci*) chromosomowych mogących zawierać geny podatności na AZS, w tym regionu 1q21 oraz 11q13.5 [10,13].

Obserwowany aktualnie intensywny rozwój metod molekularnych i wzrost ich dostępności stwarza możliwości szerszego wykorzystania markerów genetycznych jako narzędzi diagnostycznych do prognozowania ryzyka rozwoju choroby. Poszukiwanie takich genetycznych markerów ryzyka wydaje się szczególnie uzasadnione w kontekście AZS i marszu alergicznego. U niemowląt będących nosicielami mutacji w genie FLG dysfunkcja

bariery naskórkowej była obserwowana w pozornie zdrowej, niezmienionej skórze, jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów AZS [1,15]. Z drugiej strony, pomimo że AZS jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy nie u wszystkich dzieci obserwujemy progresję w kierunku objawów alergii wziewnej [2,3]. Wytypowanie we wczesnym okresie życia populacji dzieci, z genetyczną predyspozycją do uszkodzenia skóry, szczególnie narażonej na rozwój AZS, cięższy przebieg schorzenia i progresję w kierunku astmy mogłoby potencjalnie pozwolić na zahamowanie rozwoju i postępu choroby poprzez zastosowanie odpowiednio wczesnej profilaktyki. Klasyfikacja genetyczna chorych odzwierciedlająca różne szlaki patofizjologiczne może również umożliwić w przyszłości zastosowanie nowych, znajdujących się obecnie w trakcie badań, indywidualnie dostosowanych strategii terapeutycznych.

Mając na uwadze powyższe dane, zidentyfikowanie w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z AZS wariantów genetycznych mogących wpływać na predyspozycję do rozwoju tego schorzenia, a w konsekwencji również innych chorób alergicznych pozostaje atrakcyjnym tematem badawczym, który co ważne stwarza również perspektywę zastosowania zdobytej wiedzy w praktyce.

Omówienie celu naukowego cyklu:

Do oceny przedkładam cykl 6 publikacji, które odzwierciedlają moje zainteresowanie omówionymi powyżej zagadnieniami dotyczącymi genetycznych uwarunkowań schorzeń atopowych oraz ich roli w etiopatogenezie marszu alergicznego.

Celem badań przedstawionych jako cykl powiązanych tematycznie publikacji była:

1. Ocena zależności pomiędzy występowaniem atopowego zapalenia skóry i schorzeń alergicznych u dzieci a polimorfizmami genów zlokalizowanych w regionach chromosomowych wytypowanych jako sprzężone z AZS, takich jak geny kompleksu różnicowania naskórka (FLG, FLG2, HRNR, SPRR2B) w regionie 1q21 oraz międzygenowy region C11orf30-LRRC32 chromosomu 11q13.5,
2. Analiza wpływu mutacji w obrębie genu FLG, jako czynników zaburzających o udowodnionej roli w patogenezie AZS, na ewentualne asocjacje stwierdzone dla nowo opisanych polimorfizmów,

3. Analiza wzajemnych interakcji typu gen-gen pomiędzy nowo opisanymi polimorfizmami a mutacjami w obrębie genu dla FLG,
4. Ocena wartości prognostycznej badanych wariantów genetycznych dla przewidywania przebiegu atopowego zapalenia skóry, rozwoju innych schorzeń alergicznych, w tym astmy oraz cech swoistego uczulenia.

Przedstawione powyżej cele realizowałam w ramach zaprojektowanego i prowadzonego przeze mnie prospektywnego badania typu przypadek-kontrola. Badania realizowane były w ramach grantu dla młodych naukowców, którego byłam kierownikiem (projekt nr 16/Pbmn) oraz w ramach pozyskanych przeze mnie subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego jednostki macierzystej (SUB.A.220.20.043 i SUB.A.220.21.111). Całość populacji badanej stanowiło 188 dzieci (w tym 103 z rozpoznaniem AZS), wszystkie zostały włączone do badania w wieku poniżej 2 lat (średnia wieku w momencie rekrutacji wynosiła $13,2 \pm 6,7$ miesięcy), a następnie poddawane były corocznej ocenie kontrolnej w kolejnych latach życia. Rekrutację przeprowadzono wśród dzieci zgłaszających się do Kliniki Alergologii Dziecięcej oraz w populacji ogólnej (lokalne żłobki, gabinety lekarzy rodzinnych). Ocenę występowania objawów chorób atopowych, rodzinnego obciążenia chorobami atopowymi i ekspozycji na czynniki środowiskowe przeprowadzano przy pomocy przygotowanego na potrzeby badania kwestionariusza. Atopowe zapalenie skóry rozpoznawano na podstawie wywiadu i badania fizykalnego w oparciu o kryteria rozpoznania wg. Hanifina i Rajki, stopień ciężkości schorzenia w momencie rozpoznania i w kolejnych punktach czasowych oceniano w oparciu o skalę SCORAD. Rozpoznanie astmy i alergicznego nieżytu nosa w kolejnych punktach czasowych ustalono w oparciu o wcześniejszą diagnozę i/lub wywiad dotyczący ostatnich 12 miesięcy. W celu potwierdzenia atopii u wszystkich badanych wykonano oznaczenia alergenowo specyficznych IgE. Genotypowanie polimorfizmów i mutacji przeprowadzono za pomocą metody reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości amplifikowanych produktów w czasie rzeczywistym poprzez monitorowanie fluorescencji (real time PCR). Charakterystyka i analiza jakościowa reakcji została przeprowadzona poprzez wyznaczenie krzywej topnienia amplifikowanego produktu. Uzyskane wyniki umożliwiły analizę częstości alleli i genotypów wybranych miejsc polimorficznych w grupie chorych i grupie kontrolnej, co pozwoliło na ocenę asocjacji danego polimorfizmu z chorobą. W celu oceny niezależności asocjacji badanych polimorfizmów od obecności mutacji w genie FLG jako czynników zaburzających, analiz dokonano po stratyfikacji grup pod względem tego

czynnika, obecność mutacji FLG została również uwzględniona jako dodatkowy kowariant w analizie regresji logistycznej. Interakcje pomiędzy dwoma czynnikami ryzyka A i B oceniano poprzez analizę statystyczną względnego ryzyka wynikającego z interakcji (RERI), proporcji ryzyka wynikającego z interakcji (AP), wskaźnika synergii (S) oraz ilorazu szans (OR), zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w publikacjach *Knoll i wsp.* [16,17]. Wartość predykcyjną polimorfizmów jako czynników ryzyka oceniano poprzez określenie czułości, specyficzności, wartości predykcyjnej dodatniej (PPV) i ujemnej (NPV) zgodnie ze standardami STARD 2015 (the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) [18]. Przedstawione powyżej cele mogły zostać zrealizowane dzięki temu, że przeprowadzone badanie miało charakter prospektywny, a populacja badana obejmowała ściśle zdefiniowaną, dopasowaną pod względem wieku i płci grupę kontrolną zrekrutowaną z populacji ogólnej.

Omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu:

Publikacja nr 1:

Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population*. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, vol. 26, nr 6, s. 991-998, DOI:10.17219/acem/61430

Przedłożony do oceny cykl publikacyjny otwiera praca dotycząca mutacji w obrębie genu dla filagryny (FLG), jako jednego z najważniejszych genetycznych czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój atopowego zapalenia skóry.

Filagryna (FLG - *filament aggregation protein*) jest bogatym w histydynę, zasadowym białkiem występującym w komórkach warstwy rogowej naskórka, które wiążąc pośrednie filamenty keratynowe bierze udział w formowaniu koperty rogowej (CE) keratynocytów. Białko to ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej funkcji barierowej warstwy rogowej naskórka ponieważ warunkuje odpowiednią strukturę korneocytów i połączeń międzykomórkowych, właściwe uwodnienie, optymalny skład warstwy lipidowej, równowagę pH, syntezę naturalnego czynnika nawilżającego (NMF) oraz szczelność bariery naskórkowej [9,19]. Badania eksperymentalne wskazują, że spowodowane niedoborem FLG zmiany strukturalne i czynnościowe w warstwie rogowej są przyczyną

nadmiernej utraty wody i suchości skóry obserwowanej u pacjentów z AZS, powodują również wzrost przepuszczalności bariery naskórkowej dla alergenów i drobnoustrojów, prowadzą do obniżenia progu zapalnego dla czynników drażniących i haptenów oraz aktywacji cytokin prozapalnych w skórze [20]. Za najważniejszą przyczynę niedoboru FLG uważa się obecność mutacji i polimorfizmów liczby kopii (CNV) w genie kodującym to białko, które prowadzą do częściowej lub całkowitej utraty ekspresji FLG [21]. Od czasu przełomowej pracy opublikowanej przez *Palmer i wsp.*, [22] w której stwierdzono dużą częstość występowania mutacji w genie FLG u chorych z AZS, przeprowadzono liczne badania asocjacyjne potwierdzające silny związek pomiędzy mutacjami w genie FLG a ryzykiem rozwoju AZS w różnych populacjach [10,12,21]. Mutacje w genie FLG są również czynnikiem wysokiego ryzyka rozwoju alergii pokarmowej oraz cech swoistego uczulenia, szczególnie na alergeny pokarmowe [23]. Rola mutacji w obrębie genu dla FLG w rozwoju innych schorzeń alergicznych, w tym przede wszystkim astmy, pozostaje przedmiotem ciągłych badań. Związek mutacji w genie FLG ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy zaobserwowano jedynie u osób ze współistniejącym AZS, uwagę zwraca jednak znaczna heterogeniczność wyników przeprowadzonych jak dotąd badań [24]. W literaturze brakuje również badań oceniających przydatność badania mutacji w genie FLG dla przewidywania przebiegu AZS i rozwoju innych schorzeń alergicznych.

Celem pracy była ocena związku mutacji w obrębie genu FLG z występowaniem AZS i innych schorzeń alergicznych oraz określenie wartości tych mutacji jako czynników prognostycznych marszu alergicznego. W grupie dzieci poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem AZS oraz w grupie kontrolnej wykonano genotypowanie dla czterech najczęstszych mutacji w genie FLG: R501X, 2282del4, R2447X, S3247X. Zgodnie z naszą wiedzą jest to pierwsze badanie asocjacyjne oceniające w/w związek u dzieci poniżej 2 roku życia w populacji polskiej. W literaturze dostępne są dwa badania w populacji polskiej dotyczące jednak dorosłych i dzieci starszych, powyżej szóstego roku życia [25,26]. Przeprowadzone badanie wykazało, że obecność co najmniej jednej z badanych mutacji w obrębie genu FLG wiąże się z istotnie częstszym występowaniem AZS u dzieci. Ze względu na niską częstość niektórych genotypów, podobnie jak w większości wcześniej publikowanych badań, analizy przeprowadzono zarówno dla poszczególnych mutacji, jak i dla tzw. łącznego genotypu mutacji typu null („combined null genotype”) w skład którego wchodziły wszystkie genotypy zawierające co najmniej jedną z badanych mutacji. Podejście to jest uzasadnione z uwagi na równoważny efekt końcowy wywierany przez te mutacje. Wszystkie badane mutacje są mutacjami typu null, które poprzez zatrzymanie

procesu translacji prowadzą do całkowitego braku funkcjonalnego produktu jakim jest białko profilagryny. Uzyskane wyniki są zgodne z badaniem pierwotnym i kolejnymi badaniami przeprowadzonymi w różnych populacjach, w tym w populacji polskiej. Badanie dostarcza jednak istotnych danych potwierdzających silny związek mutacji w genie FLG z AZS, w kolejnej, znacznie rzadziej badanej populacji. Dodatkowo wykazano, że obecność co najmniej jednej z mutacji w genie FLG wiązała się z wcześniejszym początkiem objawów AZS, co również pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami sugerującymi, że mutacje w genie FLG odpowiadają za rozwój AZS o wczesnym początku i przetrwałym przebiegu. Prospektywny charakter badania pozwoli na dalszą ocenę wpływu badanych mutacji na przetrwały przebieg AZS w naszej populacji. Przeprowadzone badanie potwierdziło również wpływ badanych mutacji w genie FLG na zwiększone ryzyko rozwoju swoistego uczulenia ocenianego na podstawie stężenia alergenowo specyficznych IgE, przy czym największe ryzyko zaobserwowano u dzieci ze współistniejącym AZS. Ponadto, ocena związku mutacji w genie FLG z rozpoznaniem astmy w wieku 4 lat wykazała, że obecność co najmniej jednej z mutacji niesie ze sobą zwiększone, nawet 6-krotnie, ryzyko rozwoju astmy, ale tylko w grupie dzieci ze współistniejącymi obecnie lub w przeszłości objawami AZS.

W toku dalszych analiz uzyskano wyniki wskazujące, że obecność co najmniej jednej z badanych mutacji w genie FLG stanowi istotny czynnik prognostyczny cechujący się wysoką, dodatnią wartością predykcyjną (PPV) dla utrzymywania się objawów AZS w 4 roku życia (85,7%) oraz rozwoju astmy u dzieci ze współistniejącym AZS (66,7%) w tym wieku. Po włączeniu IgE zależnej sensytyzacji do modelu predykcyjnego stwierdzono, że uczulenie na alergeny wziewne lub pokarmowe przed ukończeniem 2 roku życia wykazuje dodatnią wartość predykcyjną dla utrzymywania się objawów AZS w 4 roku życia na poziomie 84,0%. Należy podkreślić, że największą przydatność w przewidywaniu ryzyka rozwoju astmy u dzieci z AZS wykazywało zestawienie obydwu czynników ryzyka, mutacji w genie FLG i IgE zależnej sensytyzacji w pierwszych 2 latach życia ze swoistością i dodatnią wartością predykcyjną sięgającą 100%. Dodatkowo, współwystępowanie atopii oraz przynajmniej jednej mutacji w genie FLG wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem rozwoju fenotypu astmy współistniejącej z AZS, co może być efektem synergicznej interakcji między uszkodzeniem bariery skórnej wynikającym z mutacji w genie FLG i przeznaskórkową sensytyzacją we wczesnym okresie życia.

Publikacja nr 2:

Dębińska Anna: *New treatments for atopic dermatitis targeting skin barrier repair via the regulation of FLG expression.* Journal of Clinical Medicine, 2021, vol. 10, nr 11, art.2506 [24 s.], DOI:10.3390/jcm10112506

W pracy, będącej przeglądem literatury, omówiłam najnowsze, innowacyjne metody leczenia AZS ukierunkowane na naprawę funkcji bariery naskórkowej poprzez regulację ekspresji białek strukturalnych takich jak FLG. Punkt wyjścia do rozważań stanowiły wyniki licznych badań wskazujące na kluczową rolę dysfunkcji bariery naskórkowej w patogenezie AZS. Nie ulega również wątpliwości, że obserwowane uszkodzenie warstwy rogowej naskórka wynika przede wszystkim z niedoboru białek strukturalnych naskórka, w szczególności FLG. Mutacje w genie FLG nadal uważane są za najważniejszą przyczynę zaburzonej ekspresji FLG w warstwie rogowej oraz najlepiej udowodniony genetyczny czynnik ryzyka rozwoju AZS, co znalazło potwierdzenie w przedstawionym powyżej badaniu własnym. Doniesienia z ostatnich lat sugerują, że do obniżenia poziomu ekspresji FLG może dochodzić również pod wpływem cytokin o profilu Th2 oraz egzo- i endogennych czynników stresowych. W artykule szczegółowo omówiono proponowane mechanizmy regulujące poziom ekspresji FLG i innych białek strukturalnych w naskórku, stanowiące podstawę do rozwoju nowych metod terapeutycznych ukierunkowanych na konkretne szlaki patogenetyczne. Przedstawiono strategię opartą na terapii genetycznej, miejscowej aplikacji monomerów FLG czy jej bezpośrednich metabolitów, które choć bardzo obiecujące nadal stanowią znaczne wyzwanie. W tym kontekście coraz większe zainteresowanie zyskują metody terapeutyczne polegające na zwiększeniu ekspresji FLG np. poprzez aktywację receptora dla węglowodorów aromatycznych (AHR) lub zahamowaniu negatywnej regulacji wywoływanej przez cytokin Th2 przy użyciu przeciwciał monoklonalnych lub małych cząsteczek blokujących kinazy JAK. W publikacji szczegółowo omówiono proponowane strategie terapeutyczne oraz bardzo obiecujące wyniki badań klinicznych prowadzonych w tym zakresie.

Publikacja nr 3:

Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children*. Postępy Dermatologii i Alergologii, 2020, vol. 37, nr 1, s. 103-110, DOI:10.5114/ada.2020.93388

Celem kolejnej pracy było określenie związku nowego polimorfizmu rs7927894 w regionie chromosomowym 11q13.5 z występowaniem AZS oraz ciężkością choroby. W badaniach uwzględniono polimorfizm rs7927894, ponieważ został on zidentyfikowany w badaniu GWAS jako nowy wariant polimorficzny związany z AZS w populacji europejskiej [27]. Gen w obrębie którego znajduje się polimorfizm rs7927894 nie został jak dotąd zidentyfikowany, jednak polimorfizm ten zlokalizowany jest w regionie międzygenowym w bezpośredniej bliskości dwóch genów (C11orf30 i LRRC32), które z uwagi na swoją funkcję mogą być uznane za geny kandydujące dla AZS. Wyniki opublikowanych dotąd, nielicznych zresztą, badań asocjacyjnych dostarczyły jednak niejednoznacznych danych [28,29,30]. W omawianej pracy potwierdzono związek polimorfizmu rs7927894 z występowaniem AZS, nie obserwowano natomiast wpływu na stopień ciężkości choroby. Iloraz szans (OR) dla allelu ryzyka [T] (OR 2.21; 95%CI; 1.14÷4.28; $p=0,015$) był wyższy w naszej populacji, dzieci poniżej 2 roku życia, w porównaniu do populacji badania pierwotnego, co może wynikać z faktu, że badanie to obejmowało osoby dorosłe i sugerować, że polimorfizm rs7927894[T] wiąże się z większym ryzykiem AZS w populacji dziecięcej. Co istotne, odsetek homozygotycznych nosicieli allelu ryzyka w grupie kontrolnej naszego badania (15%) był bardzo zbliżony do obserwowanego w populacji badania pierwotnego (13%). Obserwowany związek wariantu rs7927894[T] z AZS był niezależny od obecności mutacji w obrębie genu dla FLG oraz statusu atopii. Co ciekawe, współwystępowanie allelu ryzyka dla polimorfizmu rs7927894 oraz przynajmniej jednej mutacji w obrębie genu FLG wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem rozwoju AZS, co wskazuje na synergiczny efekt pomiędzy badanymi wariantami i może sugerować zaangażowanie we wspólny szlak patogenetyczny związany z uszkodzeniem bariery naskórkowej. Wydaje się to prawdopodobne, biorąc pod uwagę funkcje genów w pobliżu których zlokalizowany jest polimorfizm rs7927894. Gen C11orf30 koduje białko EMSY odgrywające rolę w procesie różnicowania naskórka, natomiast gen LRRC32 koduje receptor GARP dla TGF- β wykazujący ekspresję na limfocytach Treg i wpływający na ich funkcję [31,32]. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenie funkcjonalnego znaczenia omawianego polimorfizmu oraz mechanizmu ewentualnych interakcji. Niemniej

jednak, duża częstość występowania allelu ryzyka w populacji ogólnej wraz z istotnym ryzykiem (OR) występowania AZS oszacowanym dla tego allelu wskazuje na potencjalną rolę polimorfizmu rs7927894 w rozwoju tego schorzenia.

Przed publikacją powyższe wyniki przedstawiłam na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Barcelonie, gdzie otrzymałam nagrodę za najlepszą pracę w ramach Kongresu.

Aktualnie w przygotowaniu jest publikacja dotycząca związku polimorfizmu rs7927894 z astmą, atopią i alergicznym nieżytem nosa oraz jego wartości prognostycznej. Przeprowadzone analizy wykazały, że obecność allelu ryzyka badanego polimorfizmu wiąże się z istotnie częstszym występowaniem astmy i alergicznego nieżytu nosa, szczególnie w sytuacji współwystępowania tych schorzeń z atopowym zapaleniem skóry.

Uzyskane wyniki zostały już zaprezentowane w formie prezentacji ustnej w trakcie Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej.

Kolejne dwie prace przedłożonego do oceny cyklu dotyczą polimorfizmów w obrębie genów zlokalizowanych, podobnie jak gen FLG, w regionie kompleksu różnicowania naskórka (EDC) na chromosomie 1q21. Pomimo że rola mutacji w genie kodującym FLG w rozwoju AZS została mocno ugruntowana, badania genetyczne i eksperymentalne wskazują, że mutacje te nie mogą być jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za silny sygnał asocjacyjny w regionie 1q21, ani też wyjaśniającym wszystkie nieprawidłowości bariery naskórkowej stwierdzone u pacjentów z AZS. Jak już wcześniej wspominałam, mutacje w genie FLG stwierdza się co najwyżej w połowie badanych przypadków, nawet w kohortach obejmujących pacjentów z najcięższymi postaciami AZS. Ponadto nieprawidłowości w funkcjonowaniu bariery naskórkowej są obserwowane u pacjentów z AZS niezależnie od obecności mutacji w genie FLG. W świetle tych danych słuszne wydaje się założenie, że inne geny w regionie EDC kodujące białka prekursorów koperty rogowej (CE) mogą odgrywać rolę w rozwoju AZS a w konsekwencji również innych schorzeń alergicznych. Poszukiwanie funkcjonalnych polimorfizmów prowadzących do dysfunkcji bariery naskórkowej w regionie genów EDC znajduje uzasadnienie w wynikach badań GWAS dla AZS, w których zidentyfikowano dodatkowe, niezwiązane z genem FLG, sygnały asocjacyjne w tym regionie.

Publikacja nr 4:

Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Boznański Andrzej, Matusiak Łukasz, Szepietowski Jacek C.: *A small proline-rich protein (SPRR) gene variant contributes to atopic eczema and eczema-associated asthma susceptibility*. Postępy Dermatologii i Alergologii, 2022, vol. 39, nr 5, s. 965-971, DOI:10.5114/ada.2022.113145

Zgodnie z powyższymi założeniami w pracy podjęto próbę określenia roli jednego z polimorfizmów (rs6693927) w obrębie genu SPRR2B zlokalizowanego właśnie w regionie EDC w kontekście rozwoju AZS i innych schorzeń alergicznych.

Gen SPRR koduje małe białka bogate w prolinę (ang. small proline-rich proteins) wypełniające sieć białek wiązanych przez transglutaminazy podczas każdego etapu tworzenia się koperty rogowej naskórka [11,33]. W badaniach eksperymentalnych wykazano zmiany w profilu ekspresji genów SPRR, na poziomie mRNA i białek, w skórze pacjentów z AZS [34]. W przeglądzie bazy danych SNPs w zasobach NCBI jako wariant ryzyka dla AZS w regionie EDC wytypowano między innymi polimorfizm rs28989168 w genie SPRR3 [35]. W przedłożonej do oceny pracy do analizy wybrany został inny spośród grupy genów SPRR, gen SPRR2B, ponieważ badania eksperymentalne wykazały, że białka SPRR2B mają kluczowe znaczenie dla właściwości fizycznych kopert rogowej a dodatkowo mogą być zaangażowane w odpowiedź alergiczną w błonie śluzowej różnych narządów [36]. Ponadto SPRR2B, w odróżnieniu od FLG, ulega ekspresji nie tylko w skórze, ale również w nabłonku jamy ustnej i oskrzeli, co więcej zmienioną ekspresję białek SPRR2B zaobserwowano w śluzówce jamy nosowej u pacjentów z astmą [11,37]. Dodatkowo w badaniach na mysim modelu astmy ekspresja SPRR2B była indukowana ekspozycją na alergen i w dużej mierze zależna od cytokiny IL-13 i aktywacji czynnika STAT6 [36]. Wobec powyższego wydaje się prawdopodobne, że warianty polimorficzne w genie SPRR2B mogą wpływać na ryzyko rozwoju nie tylko AZS, ale również astmy czy alergicznego nieżytu nosa. W omawianej pracy odnotowano istotną zależność pomiędzy polimorfizmem rs6693927[A] genu SPRR2B a występowanie AZS, szczególnie silny związek widoczny był w grupie dzieci z AZS bez stwierdzonej alergii ($OR=3.02; 95\%CI; 1.17 \div 8.00; p=0.011$), nieco słabszy tren obserwowano w analizach dla całej populacji. Asocjacja polimorfizmu rs6693927[A] z AZS była niezależna od obecności mutacji w genie dla FLG, jednak ocena dystrybucji wariantów genetycznych w obu badanych genach sugeruje pozytywną interakcję w modelu addytywnym i/lub multiplikatywnym, ponieważ ryzyko rozwoju AZS odnotowane dla współwystępowania

dwóch alleli ryzyka, polimorfizmu rs6693927[A] i przynajmniej jednej mutacji w genie FLG, było znacznie wyższe niż suma i iloczyn ryzyka zawiązanego z każdym genem z osobna. Sugerowane interakcje wariantów w genach SPRR2B i FLG są biologicznie prawdopodobne z uwagi na wysoki stopień pokrewieństwa między genami EDC, ich skoordynowaną ekspresję, a także współdziałanie kodowanych białek w końcowych etapach różnicowania keratynocytów.

W odniesieniu do pozostałych fenotypów alergicznych, nie wykazano statystycznie istotnej korelacji pomiędzy polimorfizmem rs6693927[A] a częstością występowania alergicznego nieżytu nosa czy IgE zależnej sensytyzacji. Zaobserwowano natomiast, że badany polimorfizm wiązał się z istotnie wyższą predyspozycją do rozwoju astmy w 6 roku życia u dzieci z współistniejącym AZS, zwiększając ryzyko dla tego fenotypu 5-krotnie (OR=5,44; 95%CI; 1,17÷25,16; $p=0,029$). Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm rs6693927 w genie SPRR2B może predysponować do szczególnego, odrębnego fenotypu astmy współistniejącej z AZS prawdopodobnie ściśle powiązanego z upośledzeniem barierowej funkcji skóry i przenaskórkową sensytyzacją.

Publikacja nr 5:

Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Sozańska Barbara: *Genetic variants in epidermal differentiation complex genes as predictive biomarkers for atopic eczema, allergic sensitization, and eczema-associated asthma in a 6-year follow-up case-control study in children.* Journal of Clinical Medicine, 2022, vol. 11, nr 16, art.4865 [18 s.], DOI:10.3390/jcm11164865

Następna praca prezentowanego cyklu, będąca kontynuacją poszukiwań polimorfizmów związanych z AZS i schorzeniami alergicznymi w obrębie genów EDC, dotyczy wariantów polimorficznych w genach HRNR i FLG-2 kodujących odpowiednio hornerynę i filagrynę 2. Białka te, podobnie jak FLG, należą do rodziny fuzyjnych białek S-100, które jako białka wiążące filamenty pośrednie są markerami różnicowania keratynocytów i głównymi składowymi kopert rogowej naskórka niezbędnej do zapewnienia prawidłowej barierowej funkcji skóry [11]. Zainteresowanie genami kodującymi HRNR i FLG-2 wynika z faktu, że białka te wykazują liczne podobieństwa do białka FLG w zakresie lokalizacji, struktury molekularnej i właściwości fizykochemicznych, co sugeruje, że w procesie tworzenia warstwy rogowej naskórka HRNR i FLG-2 mogą pełnić funkcję zbliżoną do FLG lub wzajemnie się z nią uzupełniać

[38]. Ponadto badania eksperymentalne wykazały, podobnie jak w przypadku FLG, obniżony poziom ekspresji HRNR i FLG-2 w skórze pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [39]. Zasadne wydaje się zatem założenie, że warianty genetyczne w genach HRNR i FLG-2, poprzez wpływ na ekspresję genów lub funkcję białek, mogą odgrywać rolę w patogenezie AZS i w konsekwencji prowadzić do rozwoju innych schorzeń alergicznych.

Horneryna (HRNR) występuje wraz z profilagryną w ziarnistościach keratohialinowych naskórka, jest prawdopodobnie odpowiedzialna za właściwości mechaniczne warstwy rogowej. W końcowych etapach różnicowania keratynocytów na skutek sieciowania przez tansglutaminazy formuje duże oligomery i wraz z innymi białkami tworzy skondensowany cytoszkielet wzmacniający kopertę rogową naskórka [40]. W omawianej pracy analizie poddano polimorfizm rs877776 zlokalizowany w regionie genu HRNR, który w badaniu GWAS został zidentyfikowany jako nowy, niezależny locus podatności na atopowe zapalenie skóry w populacji europejskiej [27]. Związek tego wariantu z AZS został potwierdzony w analizach asocjacji przeprowadzonych w populacjach badanych w ramach kohort GWAS, ale nie w kolejnym badaniu obejmującym populację dziecięcą irlandzkiego pochodzenia [27,30]. Wyniki prezentowanego badania potwierdziły związek polimorfizmu rs877776 z AZS (OR=1.99; 95%CI 1.12-3.56; $p=0,013$), w badanej populacji polimorficzny allel ryzyka rs877776[C] wiązał się ze statystycznie istotnym, 2-krotnym, wzrostem ryzyka rozwoju AZS i to niezależnie od statusu atopii. Nie obserwowano natomiast wpływu polimorfizmu rs877776 na stopień ciężkości choroby. Warto podkreślić, że korelacja pomiędzy rs877776 i atopowym zapaleniem skóry była niezależna od obecności mutacji w genie FLG, co sugeruje, że gen HRNR może być odpowiedzialny za dodatkowy sygnał asocjacyjny obserwowany w regionie 1q21. Obserwacja ta pozostaje zgodna z wynikami badań eksperymentalnych wykazujących znaczną redukcję poziomu ekspresji HRNR zarówno w skórze zmienionej, jak i niezmienionej u pacjentów z AZS, niezależnie od statusu mutacji w genie FLG.

Gen kodujący filagrynę 2 (FLG-2) zlokalizowany jest w bezpośredniej bliskości genu dla FLG, co pozwala przypuszczać, że regulacja ekspresji tych dwóch genów przebiega prawdopodobnie w podobny sposób. FLG-2 ulega ekspresji, podobnie jak FLG w warstwie ziarnistej naskórka [39,41]. Funkcja FLG-2 nie została jak dotąd dokładnie poznana, niemniej jednak badania funkcjonalne wyraźnie wskazują, że obniżona ekspresja FLG-2 jest związana z nieprawidłowościami w procesach końcowego różnicowania keratynocytów i formowania koperty rogowej [42]. Jak wspominałam wcześniej taka obniżona ekspresja FLG-2 obserwowana jest również u pacjentów z AZS zarówno w skórze

zmienionej, jak i niezmienionej. W odniesieniu do genu FLG-2 analizy przeprowadzono dla mutacji nonsensownej Ser2377X (rs12568784) wytypowanej, jako nowy wariant ryzyka dla AZS, w oparciu o przegląd bazy danych SNPs w zasobach NCBI. Analiza asocjacji ujawniła silną zależność pomiędzy obecnością allelu ryzyka rs12568784[T] a istotnie wyższą częstością występowania AZS ($OR=1,91; 95\%CI; 1,01 \div 3,65; p=0,033$) oraz cięższym przebiegiem schorzenia [35]. Zgodnie z naszą wiedzą prezentowana praca jest pierwszym doniesieniem wskazującym na związek mutacji nonsensownej rs12568784 w genie FLG-2 z atopowym zapaleniem skóry u dzieci w populacji europejskiej. Należy jednak podkreślić zależność obserwowanego związku od obecności mutacji w genie FLG, po uwzględnieniu tej mutacji jako dodatkowego kowariantu w analizie regresji logistycznej nie odnotowano statystycznie istotnej asocjacji dla wariantu rs12568784. Zależność tą może tłumaczyć zarówno duże podobieństwo strukturalne, jaki i obserwowane w badaniach eksperymentalnych silne międzycząsteczkowe połączenia pomiędzy tymi białkami, w związku z czym nie można wykluczyć, że zaburzenie funkcji FLG-2 jest kompensowane przez prawidłową ekspresję FLG.

Dalsze analizy wykazały, że obecność allelu polimorficznego w genie HRNR rs877776[C] lub allelu rs12568784[T] w genie FLG-2 wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju swoistego uczulenia ocenianego na podstawie stężenia alergenowo specyficznych IgE, przy czym ryzyko to było większe w grupie dzieci ze współistniejącym AZS. Co ciekawe, związek badanych wariantów w genach HRNR i FLG-2 z IgE-zależną sensytyzacją zaobserwowano również w grupie dzieci niewykazujących objawów schorzeń alergicznych, w tym objawów AZS. Uzyskane wyniki mogą stanowić odzwierciedlenie związku pomiędzy uszkodzeniem bariery skórnej i przenaskórkową syntetyzacją a rozwojem zapalenia alergicznego na poziomie ogólnoustrojowym.

W populacji dzieci uczestniczących w omawianym badaniu prospektywnym odnotowano również wpływ alleli polimorficznych rs877776[C] w genie HRNR oraz rs12568784[T] w genie FLG-2 na ryzyko rozwoju złożonego fenotypu astmy współistniejącej z AZS w 6 roku życia. Dalsze analizy przeprowadzone tylko w podgrupie dzieci z AZS pozwoliły odpowiedzieć na pytanie czy obserwowane asocjacje nie odzwierciedlają jedynie związku tych wariantów z AZS. Oba polimorficzne allele, HRNR rs877776 [C] i FLG2 rs12568784 [T], wiązały się w tej podgrupie ze zwiększonym ryzykiem astmy w 6 roku życia, co wskazuje, że badane warianty mogą stanowić rzeczywiste ryzyko dla szczególnego fenotypu astmy rozwijającego się w obecności atopowego zapalenia skóry.

W prezentowanym badaniu dokonano również oceny wartości prognostycznej badanych wariantów genetycznych dla przewidywania rozwoju astmy w 6 roku życia. W grupie dzieci z AZS dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla rozwoju astmy wynosiła 45,7% dla allelu polimorficznego rs877776[C] w genie HRNR oraz 53,6% dla allelu rs12568784[T] w genie FLG-2 co wskazuje, że w badanej populacji u prawie połowy dzieci z AZS będących nosicielami przynajmniej jednego z w/w alleli ryzyka wystąpiły objawy stanowiące podstawę rozpoznania astmy w 6 roku życia. Należy podkreślić, że wartość prognostyczna badanych wariantów znacznie wzrastała po włączeniu do modelu predykcyjnego mutacji w genie FLG. U dzieci z AZS największą przydatność w przewidywaniu ryzyka rozwoju astmy w 6 roku życia wykazywało zestawienie dwóch genetycznych czynników ryzyka, nosicielstwa jednego z badanych alleli polimorficznych w genie HRNR lub FGL-2 z obecnością co najmniej jednej mutacji w genie FLG, co zwiększało swoistość i dodatnią wartość predykcyjną nawet do 100%.

Analiza dystrybucji wariantów badanych w genach HRNR i FLG2 oraz łącznego genotypu mutacji w genie FLG wykazała największe ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry i fenotypu astmy współistniejącej z AZS w grupie dzieci, które były nosicielami obu czynników ryzyka, allelu ryzyka rs12568784[T] HRNR i co najmniej jednej mutacji w genie FLG lub połączonych mutacji w genach FGL-2 i FLG. Wyniki sugerują, że analizowane warianty w genach HRNR i FLG-2 wraz z mutacjami w genie FLG wywierają synergistyczny i/lub multiplikatywny efekt na ryzyko rozwoju badanych fenotypów. Interakcje typu gen-gen pomiędzy genami zlokalizowanymi w regionie EDC wydają się biologicznie bardzo prawdopodobne ze względu na wysoki stopień pokrewieństwa między tymi genami, wspólną, przestrzennie i czasowo skoordynowaną ekspresję w naskórku oraz funkcjonalne podobieństwa białek kodowanych przez te geny.

Przed publikacją część wyników przedstawionych w publikacji nr 4 i 5, dotycząca atopowego zapalenia skóry, została zaprezentowana na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Wiedniu, za co zostałam wyróżniona nagrodą za najlepszą pracę w ramach Kongresu.

Publikacja nr 6:

Dębińska Anna, Sozańska Barbara: *Epicutaneous sensitization and food allergy: preventive strategies targeting skin barrier repair - facts and challenges*. Nutrients, 2023, vol. 15, nr 5, art.1070 [29 s.], DOI:10.3390/nu15051070

Omawiany cykl publikacyjny zamyka praca pogładowa podsumowująca zagadnienia złożonych zależności pomiędzy dysfunkcją bariery naskórkowej obserwowaną u chorych z atopowym zapaleniem skóry, procesem przeznaskórkowej sensytyzacji a rozwojem alergii pokarmowej, która podobnie jak AZS należy do chorób rozpoczynających marsz alergiczny. W pracy szczegółowo omówiono mechanizmy leżące u podstaw przeznaskórkowej sensytyzacji oraz przedstawiono wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych dowodzące, że defekt bariery naskórkowej, w tym zaburzenie przepuszczalności, ułatwia wnikanie i skórą prezentację alergenów prowadząc do stymulacji odpowiedzi immunologicznej typu Th2 zarówno w skórze, jak i na poziomie ogólnoustrojowym co w konsekwencji skutkuje rozwojem alergii pokarmowej i kolejnych elementów marszu alergicznego. W dalszej części szczegółowo omówiono czynniki genetyczne i środowiskowe prowadzące do uszkodzenia i nieprawidłowej funkcji bariery naskórkowej a tym samym zwiększające ryzyko przenaskórkowej sensytyzacji. W publikacji podkreślono rolę miejscowych interwencji profilaktycznych i terapeutycznych mających na celu przywrócenie funkcji bariery naskórkowej jako obiecujących strategii zapobiegania atopowemu zapaleniu skóry i alergii pokarmowej. Szczególną uwagę zwrócono na rolę emolientów, których stosowanie jest podstawą terapii AZS. W pracy przedstawiono badania kliniczne oceniające skuteczność emolientów w kontekście profilaktyki pierwotnej i wtórnej schorzeń alergicznych oraz przedyskutowano przyczyny rozbieżności w wynikach badań od obiecujących, poprzez zaskakujące a nawet rozczarowujące. Wobec rozbieżnych wyników badań oraz złożoności omawianych procesów nadal trwają poszukiwania skutecznych interwencji ukierunkowanych na naprawę czynności bariery naskórkowej. W publikacji podsumowano współczesną wiedzę na temat badań prowadzonych w tym zakresie.

Podsumowanie:

Główne wnioski z cyklu publikacji składających się na osiągnięcie:

1. Mutacje w genie FLG są silnym czynnikiem predysponującym do rozwoju atopowego zapalenia skóry w populacji dzieci poniżej 2 roku życia.
2. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry i cechami swoistego uczulenia w pierwszych 2 latach życia oznaczenie mutacji w genie FLG może pomóc przewidzieć przebieg AZS oraz ryzyko rozwoju astmy w 4 roku życia.
3. Polimorfizm rs7927894 w regionie chromosomowym 11q13.5 może odgrywać istotną rolę w rozwoju AZS, przy czym obserwowany efekt wydaje się być niezależny od dobrze udokumentowanych mutacji w genie FLG, co sugeruje, że w patogenezie AZS istotne mogą być także warianty polimorficzne w genach kodujących białka zaangażowane w dodatkowe mechanizmy patofizjologiczne.
4. Warianty genetyczne w obrębie genów (SPRR2B, HRNR, FLG-2) zlokalizowanych w regionie EDC są znacząco związane z ryzykiem rozwoju AZS, dla genów SPRR2B i HRNR w sposób niezależny od obecności mutacji w genie FLG, co potwierdza hipotezę, że w regionie EDC na chromosomie 1q21, obok dobrze poznanego genu FLG, znajdują się dodatkowe genetyczne czynniki ryzyka rozwoju AZS i związanych z nim fenotypów, takie jak geny SPRR2B, HRNR, FLG2.
5. Polimorfizmy w genach regionu EDC (SPRR2B, HRNR, FLG-2) oraz mutacje genu FLG mogą wywierać addytywny efekt na rozwój AZS, co dowodzi, że w przypadku chorób o złożonym podłożu genetycznym, takich jak AZS, predyspozycja do rozwoju schorzenia może wynikać z wzajemnych interakcji między genami zaangażowanymi w te same ścieżki patofizjologiczne.
6. Warianty genetyczne w obrębie genów FLG, FLG-2, HRNR, SPRR2B kodujących białka odpowiedzialne za końcowe różnicowanie keratynocytów są czynnikami ryzyka predysponującymi do rozwoju fenotypu astmy współistniejącej z AZS, co sugeruje, że rozwój tego szczególnego fenotypu może być inicjowany przez dysfunkcję bariery naskórkowej i przenaskórkową sensytyzację.
7. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry genotypowanie mutacji i polimorfizmów w genach regionu EDC (FLG, FLG-2 i HRNR) wykazuje wysoką przydatność w prognozowaniu ryzyka rozwoju astmy w 6 roku życia.

Wyniki badań własnych, przedstawione w publikacjach wchodzących w skład przedłożonego do oceny cyklu, stanowią, w ocenie autorki, cenny wkład w badania dotyczące patogenezы atopowego zapalenia skóry i związanych z nim fenotypów. Uzyskane wyniki są nie tylko źródłem nowych danych na temat genetycznych uwarunkowań AZS, ale też, jak w przypadku genu FLG, potwierdzają obserwowane wcześniej asocjacje. Ma to szczególne znaczenie w przypadku badań genetycznych, gdzie związek mutacji lub polimorfizmu z danym schorzeniem stwierdzany w badaniu pierwotnym wymaga potwierdzenia w wielu zróżnicowanych etnicznie populacjach. Dane uzyskane w toku analiz interakcji typu gen-gen, choć wymagają dalszych badań funkcjonalnych, potwierdzają złożoność genetycznych uwarunkowań schorzeń alergicznych i sugerują, że przyszłe badania asocjacyjne dotyczące atopowego zapalenia skóry i związanych z nim fenotypów powinny uwzględniać analizę interakcji międzygenowych. Ocena wartości prognostycznej wskazuje, że genotypowanie badanych wariantów genetycznych może pomóc w wyselekcjonowaniu dzieci o zwiększonym ryzyku przetrwałego przebiegu AZS i rozwoju astmy, u których jak najwcześniej należałoby wdrożyć działania profilaktyczne i terapeutyczne.

Badana populacja nadal poddawana jest prospektywnej obserwacji. W przygotowaniu, jako kontynuacja badań, pozostają analizy dotyczące kolejnych genów wytypowanych jako związane z atopowym zapaleniem skóry (TSLP, AP5B1/OVOL1, IL4/KIF3A) oraz immunologicznych biomarkerów pozwalających na zidentyfikowanie w populacji dziecięcej endotypów AZS odzwierciedlających różne mechanizmy patofizjologiczne, podobnie jak ma to miejsce w populacji dorosłych.

Bibliografia:

1. Langan, SM; Irvine, A.D.; Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020, 396, 345-360. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
2. Hill, D.A.; Spergel, J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018, 120, 131-137. DOI:10.1016/j.anai.2017.10.037
3. Maiello, N.; Comberiati, P.; Giannetti, A.; Ricci, G.; Carello, R.; Galli, E. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis. *Children* 2022, 9, 450. DOI: 10.3390/children9040450
4. Nakahara, T., Kido-Nakahara, M., Tsuji, G., Furue, M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J. Dermatol* 2020, 48, 130-139.
5. Elias, PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2018, 27, 847–851
6. Leung, D.Y.M.; Berdyshev, E.; Goleva, E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases *J Allergy Clin Immunol* 2020, 145(6), 1485-1497. DOI:10.1016/j.jaci.2020.02.021

7. Yoshida, T.; Beck, L.A.; De Benedetto, A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int* 2022, 71, 3-13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006.
8. Kim, B.E.; Leung, D.Y.M. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018, 10, 207-215. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
9. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res* 2021, 44, 36-48
10. Martin, M.J.; Estravís, M.; García-Sánchez, A.; Dávila, I.; Isidoro-García, M.; Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)* 2020, 11(4), 442. DOI:10.3390/genes11040442
11. Kypriotou, M.; Huber, M.; Hohl, D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Experimental Dermatology* 2012, 21, 643-649. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01472.x
12. Moosbrugger-Martinez, V.; Leprince, C.; Méchin, M.-C.; Simon, M.; Blunder, S.; Gruber, R.; Dubrac, S. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci* 2022, 23, 5318. DOI:10.3390/ijms23105318
13. Stemmler S, Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes* 2016, 30, 374-385
14. Zaniboni, M.C.; Samorano, L.P.; Orfali, R.L.; Aoki, V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016, 91(4), 472-478. DOI:10.1590/abd1806-4841.20164412
15. He, H.; Del Duca, E.; Diaz, A.; Kim, H.J.; Gay-Mimbrera, J.; Zhang, N.; Wu, J.; Beaziz, J.; Estrada, Y.; Krueger, J.G.; Pavel, A.B.; Ruano, J.; Guttman-Yassky, E. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 2021, 147, 1369-1380. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.041.
16. Knoll, M.J.; VanderWeele, T.J.; Groenwold, R.H.; et al. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposure. *Eur J Epidemiol* 2011, 26, 433-438. DOI: 10.1007/s10654-011-9554-9
17. Knoll, M.J.; VanderWelle, T.J. Recommendation for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 2012, 41, 514-520. DOI: 10.1093/ije/dyr218
18. Bossuyt, P.M.; Reitsma, J.B.; Bruns, D.E.; Gatsonis, C.A.; Glasziou, P.P.; Irwig, L.M.; Moher, D.; Rennie, D.; de Vet, H.C.; Lijmer, J.G; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003, 7, 138, W1-12. DOI: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1
19. Brown, S.J.; McLean, W.H.; One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 751-762. DOI: 10.1038/jid.2011.393
20. Elias, M.S.; Long, H.A.; Newman, C.F.; et al. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 140, 1299-1309. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.039
21. Gupta, J.; Margolis, D.J.; Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy* 2020, 7, 403-413. DOI: 10.1007/s40521-020-00271-x
22. Palmer, C.N.; Irvine, A.D.; Terron-Kwiatkowski, A.; et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38, 441-446. DOI: 10.1038/ng1767
23. Astolfi, A.; Cipriani, F.; Messelodi, D.; De Luca, M.; Indio, V.; Di Chiara, C.; Giannetti, A.; Ricci, L.; Neri, I.; Patrizi, A.; Ricci, G.; Pession, A. Filaggrin Loss-of-Function Mutations Are Risk Factors for Severe Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis. *J Clin Med* 2021, 10, 233. DOI:10.3390/jcm10020233
24. Drislane, C.; Irvine, A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020, 124, 36-43. DOI: 10.1016/j.anai.2019.10.008
25. Lesiak, A.; Przybyłowska, K.; Zakrzewski, M.; Stelmach, I.; Kuna, P.; Van Geel, M.; Sysa-Jędrzejowska, A.; Narbutt, J. Mutacje R501X i 2282del14 w genie filagryny a atopowe zapalenie skóry. *Alergia Astma Immunologia*. 2010;15:162-169.
26. Ponińska, J.; Samoliński, B.; Tomaszewska, A.; Raciborski, F.; Samel-Kowalik, P.; Walkiewicz, A.; Lipiec, A.; Piekarska, B.; Komorowski, J.; Krzych-Fałta, E.; Namysłowski, A.; Borowicz, J.; Kostrzewa, G.; Majewski, S.; Płoski,

- R. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: A Study in ECAP Cohort. *PLoS ONE*. 2011;6:e16933. DOI: 10.1371/journal.pone.0016933
27. Esperza-Gordillo, J.; Weidinger, S.; Forster-Holst, R.; et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nature Genetics* 2009, 41, 596-601. DOI: 10.1038/ng.347
28. Greisenegger, E.K.; Zimprich, F.; Zimprich, A.; et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 142-5. DOI: 10.1684/ejd.2013.1955
29. Cheng, F.; Zhao, J.H.; Tang, X.F.; et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant and atopic dermatitis with a family history of atopy in the Chinese Han population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 109-114. DOI: 10.12932/AP0596.34.2.2016
30. O'Regan, G.M.; Campbell, L.E.; Cordell, H.J.; Irvine, A.D.; McLean, W.H.; Brown, S.J. Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(1), 170-4.e42. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.046
31. Edwards, J.P.; Fujii, H.; Zhou, A.X.; et al. Regulation of the expression of GARP/latent-TGF- β 1 complexes on mouse T cells and their role in regulatory T cell and Th17 differentiation. *J Immunol* 2013; 190: 5506-5515. DOI: 10.4049/jimmunol.1300199
32. Hahn, S.A.; Sthal, H.F.; Becker, C. et al. Soluble GARP has potent antiinflammatory and immunomodulatory impact on human CD4⁺ T cells. *Blood* 2013; 122: 1182-1191. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474478
33. Steinert, P.M.; Candi, E.; Kartasova, T. et al. Small proline-rich proteins are cross-bridging proteins in the cornified cell envelopes of stratified squamous epithelia. *J Struct Biol* 1998; 122: 76-85. DOI: 10.1006/jsbi.1998.3957
34. Sugiura, H.; Ebise, H.; Tazawa, T. et al. Large-scale DNA microarray analysis of atopic skin lesions shows overexpression of an epidermal differentiation gene cluster in the alternative pathway and lack of protective gene expression in the cornified envelope. *Br J Dermatol* 2005; 152: 146-149. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06352.x
35. Marenholz, I.; Gimenez Rivera, V.A.; Esparza-Gordillo, J.; Bauerfeind, A.; Lee-Kirsch, M.A. et al. Association screening in the epidermal differentiation complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1644-1649. DOI:10.1038/jid.2011.90
36. Zimmermann, N.; Doecker, M.P.; Witte, D.P.; Stringer, K.F.; Fulkerson, P.C. et al. Expression and regulation of small proline-rich protein 2 in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Moll Biol* 2005; 32: 428-435. DOI: 10.1165/rncmb.2004-0269OC
37. Tesfaigizi, J.; Carlson, D.M. Expression, regulation and function of the SPR family of proteins. *Cell Biochem Biophys* 1999; 30: 243-265.
38. Henry, J.; Toulza, E.; Hsu, C. Y.; Pellerin, L.; Balica, S.; Mazereeuw-Hautier, J.; Paul, C.; Serre, G.; Jonca, N.; Simon, M. Update on the epidermal differentiation complex. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012, 17(4), 1517-1532. DOI: 10.2741/4001
39. Trzeciak, M.; Olszewska, B.; Sakowicz-Burkiewicz, M.; Sokołowska-Wojdyło, M.; Jankau, J.; Nowicki, R. J.; Pawelczyk, T. Expression Profiles of Genes Encoding Cornified Envelope Proteins in Atopic Dermatitis and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Nutrients*, 2020, 12(3), 862. DOI: 10.3390/nu12030862
40. Henry, J.; Hsu, C. Y.; Haftek, M.; Nachat, R.; de Koning, H. D.; Gardinal-Galera, I.; Hitomi, K.; Balica, S.; Jean-Decoster, C.; Schmitt, A. M.; Paul, C.; Serre, G.; Simon, M. Hornerin is a component of the epidermal cornified cell envelopes. *FASEB J* 2011, 25(5), 1567-1576. DOI: 10.1096/fj.10-168658
41. Wu, Z.; Hansmann, B.; Meyer-Hoffert, U.; Gläser, R.; Schröder, J.M. Molecular identification and expression analysis of fil-aggrin-2, a member of the S100 fused-type protein family. *PloS one* 2009, 4(4), e5227. DOI: 10.1371/journal.pone.0005227
42. Hansmann, B.; Ahrens, K.; Wu, Z.; Proksch, E.; Meyer-Hoffert, U.; Schröder, J. M. Murine filaggrin-2 is involved in epithelial barrier function and down-regulated in metabolically induced skin barrier dysfunction. *Exp Dermatol* 2012, 21(4), 271-276. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01449.x

4.2. Omówieniem pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych nie wchodzących w skład poddawanego ocenie cyklu naukowego:

4.2.1. Analiza bibliometryczna dorobku:

Mój całościowy dorobek naukowy obejmuje 31 prac pełnotekstowych, 12 prac opublikowałam przed uzyskaniem stopnia doktora, po uzyskaniu stopnia doktora opublikowała 19 prac o łącznym IF 56,159.

Jestem też autorem 20 doniesień zjazdowych, prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz autorem 9 publikacji z udziału w badaniach wielośrodkowych – prace kontrybutorskie o łącznym IF 119,236.

Sumaryczny IF dorobku: 180,035

IF bez prac kontrybutorskich: 60,799

Punktacja MNiSW: 1358,0

Po wyłączeniu prac wyodrębnionych jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym:

IF bez prac kontrybutorskich: 39,402

Punktacja MNiSW: 783,0

Na podstawie bazy Web of Science na dzień 17.05.2023 liczba **cytowań wynosi 180** (po wyłączeniu autocytowań: 169), **index H = 7** (liczba cytowań z pracami kontrybutorskimi 1845; index H = 12). Szczegółowa analiza bibliometryczna została przedstawiona w osobnym załączniku.

4.2.2. Główne osiągnięcia naukowo-badawcze:

Już w czasie studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich podjęłam pracę naukową, w ramach Koła Naukowego Alergologii i Immunologii Klinicznej (przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu), którego byłam założycielem. Brałam udział w badaniach dotyczących mechanizmów immunologicznych schorzeń alergicznych, oceny wskaźników aktywności zapalenia alergicznego oraz współwystępowania schorzeń atopowych oraz

nadwrażliwości na aspirynę. Efektem mojej działalności było opublikowanie 2 prac oryginalnych i 3 prac poglądowych. Wyniki badań zostały również przedstawione na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Amsterdamie (XXIII EAACI Congress) oraz na Dorocznym Spotkaniu Amerykańskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii w San Diego (AAAAI Annual Meeting), a także na VIII Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych i na Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny i Lekarzy Stażystów.

Studia ukończyłam w gronie 10 najlepszych studentów na roku otrzymując Wyróżnienie Dziekana Wydziału Lekarskiego oraz list gratulacyjny od JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za bardzo dobre wyniki w nauce w trakcie studiów.

Po stażu podyplomowym, w latach 2004-2008, odbyłam studia doktoranckie w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu zakończone obroną pracy pt. „Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią.” Promotorem pracy był Prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański. Za pracę doktorską otrzymałam Nagrodę JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W trakcie odbywania studiów doktoranckich moja aktywność naukowa zaowocowała pełnotekstowymi publikacjami i doniesieniami zjazdowymi zarówno na konferencjach krajowych, jak i międzynarodowych. Na uwagę zasługują prowadzone przez mnie w tym okresie analizy farmakoekonomiczne dotyczące kosztów leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaprezentowane na Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, a następnie opublikowane w czasopiśmie *Pediatrica Polska*. Wyniki przedstawione w publikacji zostały praktycznie wykorzystane do określenia kosztów długoterminowych powikłań zakażenia RSV w przygotowanej dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego.

Publikacje pełnotekstowe z okresu studiów oraz studiów doktoranckich:

Fal Andrzej M., Nowak Anna A., Nowak Marek T., Litwa Marta: *Wybrane parametry w materiale z płukania nosa w ocenie ciężkości astmy*. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2004, vol. 72, nr 9-10, s. 375-382

Fal Andrzej M., Nowak Anna A., Nowak Marek: *Współwystępowanie astmy, alergicznego nieżytu nosa i idiosynkrazji aspirynowej*. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 2006, vol. 2, nr 2, s. 109-113, [Toż: *Pediatr.Med.Rodz.* 2009 T.5 nr 3 s.194-198]

Nowak Anna A., Kosmęda Aleksandra, Boznański Andrzej: *Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci*. *Pediatrics Polska*, 2008, vol. 83, nr 1, s. 39-44

Kosmęda Aleksandra, Boznański Andrzej, Danielewicz Hanna, Sozańska Barbara, Dębińska Anna, Hebrowska Astrid: *Ocena reaktywności drzewa oskrzelowego u dzieci wykazujących objawy świszczącego oddechu w pierwszych trzech latach życia*. *Acta Pneumonologica et Allergologica Pediatrica*, 2010, vol. 13, nr 1-2, s. 3-9

Fal Andrzej M., Nowak Anna A., Nowak Marek T., Małolepszy Józef: *Mechanizmy regulujące eozynofilię tkankową w astmie oskrzelowej ze szczególnym uwzględnieniem apoptozy*. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2003, vol. 71, nr 5-6, s. 281-287

Fal Andrzej M., Nowak Anna A., Nowak Marek T., Małolepszy Józef: *Programowa śmierć komórki i jej rola w patogenezie procesów chorobowych*. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2003, vol. 109, nr 1, s. 71-78

Sozańska Barbara, Nowak Anna A., Boznański Andrzej: *Płeć a choroby alergiczne*. *Alergia Astma Immunologia*, 2006, vol. 11, nr 3, s. 133-136

Nowak Anna A., Sozańska Barbara: *Alergiczny nieżyt nosa*. *Essentia Medica*, 2007, nr 4, 9-13, 38

Sozańska Barbara, Nowak Anna A., Boznański Andrzej: *Selen i witamina E - rola antyoksydantów w chorobach alergicznych i astmie oskrzelowej*. *Pediatrics Polska*, 2007, vol. 82, nr 1, s. 56-60

Fal Andrzej M., Nowak Anna A., Nowak Marek T.: *Rola β 2-mimetyków w nowoczesnej terapii astmy*. *Acta Pneumonologica et Allergologica Pediatrica*, 2003,

vol. 6, nr supl.2, s. 45-47, [Materiały X Jubileuszowego Sympozjum Naukowo-Szkoleniowego "Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia chorób alergicznych". Kraków 12-15.11.2003 r.]

Od października 2008 roku kontynuuję działalność naukową początkowo jako asystent, a od 2012 roku jako adiunkt I Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Efektem mojej aktywności naukowej są pełnotekstowe publikacje i doniesienia zjazdowe, a przede wszystkim nawiązanie współpracy z ośrodkami międzynarodowymi i krajowymi.

Główne obszary mojej działalności naukowej (poza badaniami omówionymi w części dotyczącej poddawanego ocenie osiągnięcia naukowego) koncentrują się wokół następujących tematów:

Epidemiologia chorób alergicznych i astmy oskrzelowej u dzieci – protekcyjna rola czynników środowiskowych z uwzględnieniem interakcji gen-środowisko.

Badania dotyczące tego obszaru, **stanowią moje drugie osiągnięcie naukowe**, poza przedstawionym cyklem publikacyjnym, o ważnym znaczeniu dla rozwoju nauki i dalszym potencjale badawczym. Uzyskane wyniki istotnie poszerzają wiedzę na temat epidemiologii i patogenезы chorób alergicznych, a w przyszłości mogą prowadzić do rozwoju skutecznych metod profilaktyki pierwotnej tych schorzeń. Badania, jako wynik międzynarodowej współpracy, zostały zrealizowane w ramach ogromnego badania epidemiologicznego stanowiącego główną część międzynarodowego projektu pt. „Wielodyscyplinarne badanie w celu zidentyfikowania genetycznych i środowiskowych przyczyn astmy oskrzelowej w Europie, GABRIEL” finansowanego w ramach 6 Programu Ramowego Unii Europejskiej. Projekt był realizowany pod kierownictwem Profesor Eriki von Mutius oraz Profesora Williama Cooksona równolegle w pięciu ośrodkach w Niemczech, Austrii, Szwajcarii i w Polsce. W badaniach wzięło udział w sumie 103219 dzieci w wieku od 6 do 12 lat (w tym 23331 dzieci w Polsce) mieszkających na wsiach i w małych miasteczkach. Koncepcja badania opierała się na wynikach wcześniejszych badań epidemiologicznych potwierdzających ochronny efekt środowiska wiejskiego w odniesieniu do schorzeń alergicznych. Celem projektu była ocena wpływu środowiska wiejskiego, a szczególnie środowiska

gospodarstw rolnych, na występowanie astmy i chorób alergicznych oraz identyfikacja konkretnych czynników ekspozycyjnych wyjaśniających protekcyjny efekt tego środowiska. Materiał biologiczny oraz dane uzyskane w części epidemiologicznej zostały wykorzystane do przeprowadzenia szczegółowych badań mikrobiologicznych oraz badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) mających na celu wytypowanie genów kandydujących dla schorzeń alergicznych oraz ocenę interakcji między genami a środowiskiem rolniczym w odniesieniu do astmy i chorób atopowych. Podsumowanie wyników projektu zostało opublikowane w pracy oryginalnej: Ege M, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson W, Braun-Fahrlander Ch, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E ; the GABRIELA Transregio 22 Study Group [contrib. **Dębińska A.** et al.]: *Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma*. New Engl. J.Med. 2011 Vol.364 no.8; s.701-709, która doczekała się 1044 cytowań (stan na.10.05.2023.), co podkreśla wagę projektu.

Mój udział w projekcie wiązał się ze ścisłą współpracą z ośrodkami w Niemczech, Austrii oraz Szwajcarii i polegał na pracy koncepcyjnej na etapie planowania badania, bezpośrednim udziale w opracowywaniu metodologii poszczególnych faz projektu, kryteriów włączenia i wykluczenia, przygotowaniu kwestionariuszy badawczych oraz modyfikacji schematów badania w poszczególnych krajach tak aby dostosować je do realiów regionalnych, a przede wszystkim specyficznej struktury polskiej wsi. Byłam również bezpośrednio zaangażowana w prace dotyczące standaryzacji procesu zbierania i gromadzenia danych, co jest niezwykle ważne w tak dużych projektach, w których uzyskane dane muszą stanowić spójną całość, aby mogły być poddane wspólnej analizie. W kolejnych etapach projektu brałam udział w pracy w terenie, szkoleniu pielęgniarek wykonujących badania (testy skórne), kontakcie z przedstawicielami szkół podstawowych i dystrybucji kwestionariuszy, nadzorowaniu zbierania i gromadzenia danych oraz pozyskanego materiału biologicznego i próbek środowiskowych. Mój udział polegał również na analizie uzyskanych wyników oraz współpracy przy przygotowaniu publikacji. Bezpośredni udział w opracowywaniu metodologii badania zaowocował współautorstwem w publikacji:

1. Genuneit Jon, Buchele Gisela, Waser Marco, Kovacs Katalin, **Dębińska Anna**, Boznański Andrzej, Strunz-Lehner Christine, Horak Elisabeth, Cullinan Paul, Heederik Dick, Braun-Fahrlander Charlotte, Mutius Erika von: *The GABRIEL Advanced*

Surveys: study design, participation and evaluation of bias. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2011, vol. 25, nr 5, s. 436-447

IF: 2,307

Pkt. MNiSW:32

W pracy szczegółowo przedstawiono metodologię badania, kryteria doboru populacji w kolejnych fazach projektu oraz charakterystykę populacji. Badanie zostało przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6-12 lat uczęszczających do szkół podstawowych w Niemczech (Bawaria i Baden-Wirtembergia), Austrii (Tyrol), Szwajcarii i w Polsce (Dolny Śląsk). W pierwszej fazie projektu – badaniu przekrojowym – wzięło udział 23331 dzieci z 280 szkół podstawowych w promieniu 120 kilometrów od Wrocławia (15 powiatów – wsie i małe miasteczka poniżej 15000 mieszkańców) oraz 79888 z 1116 szkół w regionach alpejskich. Ta faza badania polegała na rozesłaniu do rodziców dzieci, za pośrednictwem szkół, kwestionariusza skryningowego oraz formularza świadomej zgody na udział w głównej fazie badania. Kwestionariusz zawierał standaryzowane pytania dotyczące objawów chorób alergicznych i astmy oskrzelowej u dzieci (w oparciu o pytania z badania ISAAC) oraz miejsca zamieszkania i kontaktu ze środowiskiem rolniczym. Na podstawie odpowiedzi na pytania kwestionariuszowe populacja badana została podzielona na 3 grupy ekspozycyjne: dzieci mieszkające w obrębie gospodarstwa rolnego, dzieci niemieszkające w gospodarstwie rolnym, ale narażone na stałą ekspozycję na czynniki związane z gospodarstwem rolnym oraz grupę kontrolną – dzieci niemieszkające w gospodarstwie rolnym i nieekspozowane na środowisko gospodarstwa rolnego. Większość dzieci z pierwszej grupy ekspozycyjnej była na środowisko gospodarstwa rolnego od okresu ciąży i wczesnego dzieciństwa. W regionie alpejskim wyróżniono 3 typy gospodarstw rolnych, pierwszy typ niezwiązany z hodowlą bydła, prowadzący hodowlę innych zwierząt takich jak świnie, drób i konie oraz uprawę zboża, drugi typ ukierunkowany wyłącznie na hodowlę bydła i mleczarstwo, trzeci typ o najbardziej zróżnicowanym profilu z hodowlą krów, produkcją mleka i uprawą roślin. W Polsce, z uwagi na bardziej tradycyjny model rolnictwa, za gospodarstwo rolne uznawano każde gospodarstwo prowadzące hodowlę jakichkolwiek zwierząt gospodarskich lub jakichkolwiek rodzaj upraw rolnych. W kolejnym etapie spośród 44166 uczniów (34491 w krajach alpejskich oraz 9675 w Polsce), których rodzice wyrazili pełną zgodę na udział w fazie głównej, w sposób losowy wybrano 9668 dzieci w krajach alpejskich

oraz 5500 dzieci w Polsce i tą grupę zakwalifikowano do udziału w kolejnych fazach badania. Druga faza projektu obejmowała wypełnienie przez rodziców szczegółowego kwestionariusza badawczego, przeprowadzenie testów alergicznych (skórne testy prick oraz badanie specyficznych alergenowo IgE z surowicy z alergenami powietrzno pochodnymi i pokarmowymi), pobranie krwi na DNA i serum, pobranie wymazu z nosa, badania antropometryczne, pobranie próbki kurzu z materaca, na którym śpi dziecko, wypełnienie informacji dotyczącej próbki kurzu, pobranie materiału do badań ze stodoły i stajni oraz próbki mleka z gospodarstw rolnych. Kwestionariusz wykorzystany w fazie drugiej zawierał 43 szczegółowe pytania dotyczące ekspozycji na środowisko gospodarstwa rolnego (rodzaj, czas, częstość ekspozycji). Na tym etapie przeprowadzono również badania jakości życia dzieci z rozpoznanymi chorobami alergicznymi oraz badania dotyczące motywacji do wzięcia udziału w badaniach epidemiologicznych. W trzeciej fazie badania w ściśle wyselekcjonowanej grupie dzieci wykonano badania spirometryczne z próbą rozkurczową, pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu oraz pobrano wymaz z gardła. Wskaźnik realizacji próby na poziomie pierwszej fazy badania wahał się 50.2% do 64.9% w poszczególnych ośrodkach. Ponad połowa (52,0%) uczestniczących w fazie skryningowej spełniała kryteria włączenia do drugiej fazy badania, główną przyczyną wykluczenia był brak zgody na wszystkie procedury zaplanowane do przeprowadzenia w ramach badania. W populacji, która wyraziła zgodę na udział w głównej fazie badania obserwowano większą częstość występowania schorzeń alergicznych w rodzinie, wyższy poziom edukacji wśród rodziców oraz większą częstość raportowania astmy i schorzeń alergicznych rozpoznanych przez lekarza w porównaniu z populacją, która takiej zgody nie wyraziła. Dodatni wywiad rodzinny oraz wysoki poziom edukacji rodziców zostały uwzględnione jako kowarianty w dalszych analizach. W badaniu wykazano rzadsze występowanie atopii, alergicznego nieżytu nosa oraz astmy oskrzelowej u dzieci eksponowanych na środowisko gospodarstwa wiejskiego. Analizy porównujące obydwie populacje wykazały, że obserwowany związek nie był obciążony błędami systematycznymi takimi jak błąd selekcji czy błąd utraty, a badana populacja była reprezentatywna statystycznie dla populacji ogólnej.

Wyniki projektu GABRIEL zostały przedstawione w następujących publikacjach, w których jestem współautorem:

2. MacNeill S.J., Sozańska Barbara, Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra, Boznański Andrzej, Illi S., Depner M., Strunz-Lehner C., Waser M., Buchele G., Horak E., Genuneit J., Heederik D., Braun-Fahrlander C., Mutius E. von, Cullinan P.: *Asthma and allergies: is the farming environment (still) protective in Poland? The GABRIEL Advanced Studies*. Allergy, 2013, vol. 68, nr 6, s. 771-779, DOI:10.1111/all.12141

IF 5,995

Pkt. MNiSW: 45,00

Celem pracy była ocena częstości występowania astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i atopii u polskich dzieci ze środowisk wiejskich oraz próba odpowiedzi na pytanie czy ekspozycja na konkretne czynniki typowe dla gospodarstwa rolnego wyjaśnia efekt ochronny tego środowiska w odniesieniu do chorób alergicznych. W badaniu wykazano różnice w charakterystyce gospodarstw rolnych w poszczególnych centrach. W ośrodkach alpejskich - Niemcy, Austria, Szwajcaria dominowała hodowla bydła na większą skalę, podczas gdy w Polsce 18% gospodarstw wiejskich posiadało 1 krowę, a 34% 1 świnie, większość stanowiły małe gospodarstwa z różnymi aktywnościami. Wykazano niższą częstość występowania astmy oskrzelowej rozpoznanej przez lekarza u dzieci mieszkających w gospodarstwie rolnym (6,1%) w porównaniu z dziećmi z małych miasteczek (8,5%), u dzieci eksponowanych na środowisko gospodarstwa wiejskiego rzadziej występował także alergiczny nieżyt nosa i wyprysk atopowy. W populacji fazy głównej u dzieci mieszkających w gospodarstwie rolnym odnotowano znacznie mniejszą częstość występowania atopii: aOR = 0.72, 95% CI 0.57-0.91 – dla atopii ocenianej na podstawie stężenia alergenowo specyficznych IgE oraz aOR = 0.65, 95% CI 0.50-0.86 – dla atopii ocenianej na podstawie testów skórnych. Kontakt z bydłem istotnie zmniejszał częstość występowania astmy oskrzelowej, natomiast ekspozycja na środowisko gospodarstw ukierunkowanych na uprawę zbóż (kontakt z ziarnem magazynowanym jako karma dla zwierząt) wywierało efekt protekcyjny w stosunku do atopii. Analiza wpływu wczesnej (od okresu ciąży do 3 roku życia dziecka) ekspozycji na poszczególne czynniki środowiska wiejskiego wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia atopii przy kontakcie ze zwierzętami (bydło, trzoda chlewna, drób, koty, psy) oraz sianem i ziarnem zbóż do karmienia zwierząt. Efekt protekcyjny zwiększał się proporcjonalnie do natężenia i różnorodności ekspozycji.

3. van der Pal S., Sozańska Barbara, Madden D., Kosmęda Aleksandra, **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Boznański Andrzej, Detmar S.: *Opinions of children about participation in medical genetic research*. Public Health Genomics, 2011, vol. 14, nr 4-5, s. 271-278

IF 2,333

Pkt. MNiSW: 20,00

Badanie zostało przeprowadzone wśród dzieci biorących udział w projekcie GABRIEL i miało na celu zapoznanie się z ich opinią na temat motywacji do wzięcia udziału w badaniu, stopnia rozumienia na czym polegają badania i do czego służą. Badania epidemiologiczne i genetyczne bardzo często przeprowadzane są w populacjach dziecięcych, co wzbudza rosnące zainteresowanie etycznymi implikacjami udziału dzieci w tych badaniach. Podczas gdy rodzic odpowiada za wyrażenie zgody i udział dziecka w badaniu, to dzieci są bezpośrednimi uczestnikami badań. W kontekście prawa dziecka do autonomii niezwykle ważne wydaje się poznanie opinii dzieci na temat ich udziału w badaniach oraz określenie kompetencji dzieci do wyrażenia świadomej zgody i właściwej oceny znaczenia badania. W ramach projektu przeanalizowano 706 kwestionariuszy dzieci w wieku 6-14 lat. Podstawową motywacją dzieci do wzięcia udziału w badania była chęć oceny stanu zdrowia. Prawie połowa dzieci (46%), szczególnie starszych, nie zgłaszała potrzeby zweryfikowania zgody na udział w badaniu. Natomiast, dzieci młodsze (6-8 lat) chciałyby zweryfikować zgodę, głównie z powodu braku informacji na temat przebiegu badania. 1/3 dzieci, szczególnie młodszych, nie była poinformowana przez nikogo o badaniu. Znaczna część dzieci (42%) wyrażała chęć otrzymania specjalnie przygotowanej, adekwatnej do wieku, informacji na temat badania, szczególnie często taką potrzebę zgłaszały dzieci najmłodsze, które rzadziej pytano o opinię na temat udziału. Wszystkie dzieci wołałyby, aby o zgodę na udział w badaniu proszono nie tylko rodziców, ale również dzieci. Co oczywiste, dzieci, które nie zostały poinformowane lub nie zapytano ich o opinię, wydawały się mniej zaangażowane emocjonalnie w badanie. Większość dzieci była zadowolona z udziału w badaniu, a 79% chciało poznać jego wyniki, szczególnie w odniesieniu do własnej osoby. Wyniki pokazały, że dzieci chcą posiadać większą wiedzę na temat badań, w których uczestniczą oraz być bardziej zaangażowane w proces decyzyjny, co wskazuje na potrzebę przedstawienia odpowiedniej informacji na temat badania, nie tylko rodzicom, ale również dzieciom w formie dostosowanej do

wieku. Uzyskane wyniki mogą w przyszłości posłużyć do sformułowania praktycznych zaleceń dotyczących udziału dzieci w badaniach.

W pozostałych pracach dotyczących wyników badania GABRIEL jestem wymieniona jako autor w badaniach wieloośrodkowych – prace kontrybutorskie, grupa GABRIEL:

[Sabina Illi, Martin Depner, Jon Genuneit [et al.] ; the GABRIELA Study Group]:
Dębińska Anna, Kosmęda Aleksandra, Sozańska Barbara: *Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments - the GABRIEL Advanced Studies*.
 Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012, vol. 129, nr 6, 1470-1477, 1477.e1-1477.e6

IF: 12,047

W pracy przedstawiono wyniki dla regionów alpejskich wykazując ochronny efekt ekspozycji na środowisko gospodarstwa rolnego w stosunku do astmy, alergicznego nieżytu nosa, atopowego zapalenia skóry i uczulenia IgE zależnego. Najsilniejszy efekt zaobserwowano dla najbardziej tradycyjnego i zróżnicowanego typu gospodarstw zajmujących się hodowlą krów, produkcją mleka i uprawą roślin. W odniesieniu do astmy oskrzelowej zidentyfikowano trzy główne czynniki środowiskowe – ekspozycja na krowy, siano i mleko pochodzące bezpośrednio z gospodarstwa wiejskiego – odpowiadające za ochronny efekt gospodarstwa rolnego. Co istotne, ekspozycja na te czynniki tylko częściowo wyjaśniała rzadsze występowanie alergicznego nieżytu nosa i uczulenia IgE zależnego. Wyniki badania wskazują na odmiennosć uwarunkowań środowiskowych astmy i atopii, co pozostaje zgodne z wyniki badania GWAS w populacji GABRIEL, gdzie zidentyfikowano odrębne, niepokrywające się geny warunkujące rozwój atopii i astmy.

W ramach projektu GABRIEL dokonano jednego z ważniejszych odkryć dotyczących genetyki astmy dziecięcej - odkrycie genu ORMDL3/GSDMB na chromosomie 17q21 w analizie typu GWAS. - Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WOCM; GABRIEL Consortium. *A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma*. N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1211-1221. doi: 10.1056/NEJMoa0906312.

W kolejnych etapach projektu przeprowadzono analizę interakcji pomiędzy ekspozycją na środowisko gospodarstwa wiejskiego oraz polimorfizmami typu SNP wytypowanymi we wcześniejszym badaniu GWAS jako związane z astmą i atopią. Ponadto przeprowadzono badanie interakcji gen-środowisko w obrębie całego genomu (GWIS), pierwsze tego typu, w celu zidentyfikowania genów, które w wyniku wzajemnego oddziaływania z ekspozycją na dym tytoniowy (*in utero* i we wczesnym dzieciństwie) mogą prowadzić do rozwoju astmy oskrzelowej u dzieci. Wyniki badań przedstawiono w publikacjach:

[Markus J. Ege, David P. Strachan, William O.C.M. Cookson [et al.] ; the GABRIELA Study]: Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra: *Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, vol. 127, nr 1, 138-144, 144.e1-144.e4

IF: 11,003

[Salome Scholtens, Dirkje S. Postma, Miriam F. Moffatt [et al.] ; the GABRIELA study group]: Boznański Andrzej, Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra, Sozańska Barbara: *Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, vol. 133, nr 3, 885-888 + supplementary appendix on-line [contributors]

IF: 11,476

W ramach projektu GABRIEL potwierdzono również ochronny efekt niepasteryzowanego mleka pochodzącego bezpośrednio z gospodarstw rolnych w odniesieniu do astmy i atopii, przy czym efekt ten był niezależny od innych typów ekspozycji związanych ze środowiskiem wiejskim. Dalsze badania nad identyfikacją ochronnych składników mleka wykazały, że jego protekcyjny efekt w stosunku do astmy nie zależał od ilości bakterii czy zawartości tłuszczu, natomiast wiązał się ze zwiększoną zawartością białek serwatkowych.

[Georg Loss, Silvia Apprich, Marco Waser [et al.] ; the GABRIELA study group]: Boznański Andrzej, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra: *The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study*.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, vol. 128, nr 4, 766-773, 773.e1-773.e4

IF: 11,003

W kolejnej pracy oceniano wpływ środowiska wiejskiego na występowanie różnych fenotypów świszczącego oddechu u dzieci, funkcję płuc oraz nasilenie stanu zapalnego w drogach oddechowych. Częstość występowania wszystkich fenotypów świszczącego oddechu była mniejsza u dzieci mieszkających w gospodarstwie rolnym, efekt był niezależny od współwystępowania atopii. Ponadto u dzieci dorastających w gospodarstwach rolnych parametry spirometryczne wskazywały na lepszą funkcję płuc, co wraz z niższym poziomem tlenu azotu w tej grupie sugeruje mniejsze nasilenie procesów zapalnych w drogach oddechowych.

[Oliver Fuchs, Jon Genuneit, Philipp Latzin [et al.] ; the GABRIELA Study Group]: Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra: *Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012, vol. 130, nr 2, 382-388, 388.e1-388.e6

IF: 12,047

Celem dalszych badań była ocena różnorodności mikrobioty w próbkach kurzu pobranych w domach oraz w próbach pochodzących ze stajni/obory. Wykazano, że środowisko wewnątrzdomowe w domach rolników jest znacznie bogatsze w mikroorganizmy i ściśle skorelowane z mikroflorą stwierdzaną w obrębie stajni/obory, co wskazuje na transfer mikrobioty ze stajni/obory do pomieszczeń domowych, w tym sypialni. Tym samym dowiedziono, że dzieci mieszkające w gospodarstwie rolnym są ekspozowane na czynniki mikrobiologiczne środowiska wiejskiego w sposób stały zarówno w domu, jaki poza nim. Dalsze analizy pozwoliły na zidentyfikowanie określonych szczepów – *Penicillium chrysogenum*, *Aureobasidium*, *Galactomyces*, wykazujących odwrotny związek z występowaniem astmy.

[Markus J. Ege, Melanie Mayer, Anne-Cecile Normand [et al.] ; the GABRIELA Transregio 22 Study Group]: Boznański Andrzej, Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra, Sozańska Barbara: *Exposure to environmental microorganisms*

and childhood asthma. New England Journal of Medicine, 2011, vol. 364, nr 8, 701-709 + supplementary appendix on-line [contributors]

IF: 53,298

[Anne-Cecile Normand, Bertrand Sudre, Mallory Vacheyrou [et al.] ; the GABRIELA Study Group]: **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Sozańska Barbara: *Airborne cultivable microflora and microbial transfer in farm buildings and rural dwellings*. Occupational and Environmental Medicine, 2011, vol. 68, nr 11, s. 849-855

IF: 3,02

W ramach projektu Gabriel przeprowadzono również badanie oceniające jakość życia dzieci z uwzględnieniem rozpoznania u dziecka choroby przewlekłej (astmy, chorób alergicznych), zaburzeń snu, nadwagi oraz czynników socjoekonomicznych i miejsca zamieszkania. Jakość życia mierzono za pomocą wystandaryzowanego kwestionariusza dla dzieci Kid-KINDL. Istotnie niższe wskaźniki jakości życia odnotowano dla dzieci z chorobami alergicznymi, z zaburzeniami snu i nadwagą oraz u dzieci mieszkających w mieście.

[Laura Stocklin, Georg Loss, Erika von Mutius, Jon Genuneit, Elisabeth Horak, Charlotte Braun-Fahrlander ; the GABRIELA study group]: Boznański Andrzej, Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra, Sozańska Barbara: *Health-related quality of life does not explain the protective effect of farming on allergies*. Pediatric Allergy and Immunology, 2012, vol. 23, nr 6, 519-521, 521.e1

IF: 3,367

[Laura Stocklin, Georg Loss, Erika von Mutius [et al.] ; the GABRIEL study group]: Boznański Andrzej, **Dębińska Anna**, Kosmęda Aleksandra: *Health-related quality of life in rural children living in four European countries: the GABRIEL study*. International Journal of Public Health, 2013, vol. 58, nr 3, s. 355-366, DOI:10.1007/s00038-012-0410-9

IF: 1,966

Rola receptorów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w patogenezie schorzeń alergicznych
– badania genetyczne polimorfizmów.

Kolejny temat badawczy stanowi kontynuację wcześniejszych badań własnych prowadzonych w ramach przewodu doktorskiego. Koncepcja badania opierała się na założeniach, udokumentowanej epidemiologicznie, hipotezy higienicznej dowodzącej, że zmiany w ekspozycji na czynniki mikrobiologiczne (takie jak endotoksyny bakterii gram ujemnych, kwas muraminowy, betaglukan, polisacharydy zewnątrzkomórkowe) we wczesnym okresie życia są jedną z fundamentalnych przyczyn rozwoju chorób alergicznych. Immunologiczne podłoże tej hipotezy stanowi stymulacja receptorów Toll-podobnych (TLR) oraz CD14 przez cząstki pochodzące z mikroorganizmów co, poprzez uruchomienie złożonej kaskady szlaków sygnałowych, prowadzi do indukcji i regulacji zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Rola receptorów TLR i CD14 w patogenezie schorzeń alergicznych wynika z biologicznej funkcji jaką pełnią w odpowiedzi immunologicznej wpływając na aktywność komórek regulatorowych Treg, różnicowanie subpopulacji limfocytów Th17, równowagę populacji limfocytów Th1/Th2. Ponadto szeroko zakrojone badania kliniczne dostarczają dowodów na możliwość wykorzystania ligandów receptorów TLR jako metody zapobiegania oraz leczenia astmy i alergicznego nieżytu nosa. Przesłanki wskazujące na funkcjonalny charakter polimorfizmów w obrębie genów dla receptorów TLR2, TLR4 i CD14, pozwalają przypuszczać, że polimorfizmy te wpływając na ekspresję i/lub funkcję receptorów mogą prowadzić do nieefektywnej odpowiedzi immunologicznej, a tym samym rozwoju schorzeń alergicznych.

Celem badania było określenie związku polimorfizmów CD14 C159T, TLR4 +896A/G, TLR2 A-16934T z występowaniem chorób alergicznych (astmy i alergicznego nieżytu nosa) oraz ocena ewentualnych interakcji typu gen-gen. Badanie przeprowadzono w grupie 115 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których w celu potwierdzenia atopii wykonano testy skórne. Rozpoznanie choroby alergicznej ustalono w oparciu o wcześniejszą diagnozę i/lub wywiad dotyczący ostatnich 12 miesięcy, wyniki testów skórnych oraz badania czynnościowe płuc. W analizie asocjacji dotyczącej pojedynczych polimorfizmów nie obserwowano statystycznie istotnego związku z atopią, astmą i alergicznym nieżytem nosa. Natomiast ocena wpływu równoczesnego występowania konkretnych genotypów na częstość badanych fenotypów alergicznych wykazała istotny, nawet 4-krotny, wzrost ryzyka astmy i

alergicznego nieżytu nosa w przypadku współwystępowania polimorficznych alleli ryzyka w obrębie genów dla TLR2 i CD14. Uzyskane wyniki sugerują obecność interakcji między badanymi genami prowadzących do ujawnienia fenotypu alergicznego, co jest prawdopodobne biorąc pod uwagę złożoną patogenezę chorób alergiczych oraz fakt, że receptory kodowane przez badane geny mogą tworzyć funkcjonalne sieci heterodimerów i są zaangażowane we wspólne szlaki sygnałowe wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

Przed publikacją powyższe wyniki przedstawiłam na Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Kopenhadze, gdzie otrzymałam nagrodę za najlepszą pracę w ramach Kongresu.

Wiedzę na temat roli receptorów TLR w patogenezie chorób alergiczych oraz uzyskane wyniki przedstawiono w następujących publikacjach:

Dębińska Anna, Boznański Andrzej: *Rola receptorów Toll-podobnych (TLR) w patogenezie schorzeń alergiczych - gdzie leży prawda?* Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2014, vol. 68, s. 230-237, DOI:10.5604/17322693.1093202

IF: 0,573

Pkt. MNiSW: 15,00

Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions.* Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2019, vol. 28, nr 8, s. 1087-1094, DOI:10.17219/acem/104538

IF: 1,514

Pkt. MNiSW: 70,00

Genetyczne modyfikacje receptora dla IL-4 i ich znaczenie w patogenezie schorzeń alergiczych – badanie ekspresji genu.

Badania prowadzone w ramach tego tematu koncentrowały się na określeniu poziomu ekspresji i genotypów genu kodującego podjednostkę alfa receptora dla IL4 (IL4R) odgrywającego kluczową rolę w procesach alergiczych. Związek polimorfizmów w obrębie genu dla IL-4R z występowaniem chorób alergiczych

potwierdzono zarówno w licznych badaniach asocjacyjnych dla genów kandydujących, jak i w badaniach typu GWAS. Pomimo to, w literaturze istnieją tylko pojedyncze doniesienia dotyczące profilu ekspresji IL-4R, otwarta pozostaje również kwestia czy konkretne polimorfizmy w obrębie genu oraz czynniki środowiskowe regulują poziom ekspresji IL-4R wpływając w ten sposób na ryzyko rozwoju chorób alergicznych. Wobec powyższego w badaniu podjęto próbę potwierdzenia funkcjonalnego znaczenia trzech różnych polimorfizmów typu SNP: I50V, Q551R oraz C-3223T poprzez ocenę zależności pomiędzy genotypem o udowodnionym związku z fenotypem atopowym a ekspresją IL-4R. Równocześnie ocena poziomu ekspresji w zależności od miejsca zamieszkania i ekspozycji na środowisko wiejskie, pozwoliła na zbadanie interakcji gen-środowisko. Jako źródło RNA wykorzystano komórki jednojądrzaste krwi obwodowej PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) z uwagi na znaczący udział limfocytów jako komórek efektorowych IL-4R. Nie odnotowano statystycznie istotnego związku pomiędzy genotypem dla najważniejszych SNP IL4RA a profilem ekspresji, jednak zaobserwowano pewien trend dla polimorfizmów I50V i C-3223T sugerujący ich wpływ na zmienność poziomu ekspresji. Dodatkowo obserwowano trend do niższego poziomu ekspresji IL-4R wśród pacjentów atopowych zamieszkujących w środowisku wiejskim, w porównaniu do pacjentów atopowych mieszkających w mieście. Odnotowane różnice nie były statystycznie istotne, sugerują jednak zależność poziomu ekspresji IL-4R od specyficznego genotypu, statusu atopii oraz ekspozycji na środowisko wiejskie. Uzyskane wyniki wskazują kierunek dalszych badań nad regulacją ekspresji IL-4R, która niewątpliwie jest procesem znacznie bardziej złożonym. W ramach projektu powstały następujące publikacje:

Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *IL-4RA gene expression in PBMC with regard to place of living and atopy status*. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2018, vol. 27, nr 2, s. 173-177, DOI:10.17219/acem/67787

IF: 1,227

Pkt. MNiSW: 15,00

Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta , Boznański Andrzej: *IL4RA gene expression in relation to I50V, Q551R and C-3223T*

polymorphisms. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2021, vol. 30, nr 1, s. 17-22, DOI:10.17219/acem/127031

IF: 1,736

Pkt. MNiSW: 70,00

Znaczenie modyfikacji epigenetycznych w kształtowaniu podatność na rozwój chorób alergicznych u dzieci – badanie EWAS.

Projekt badawczy jest moim kolejnym osiągnięciem naukowym stanowiącym cenny wkład w badania dotyczące patogenezы chorób alergicznych i teorii tzw. programowania rozwojowego wskazującej na okres prenatalny jako kluczowy dla ukierunkowania rozwoju układu immunologicznego. W patogenezie chorób alergicznych oprócz indywidualnej predyspozycji genetycznej, odgrywającej kluczową rolę, istotny jest również wpływ czynników środowiskowych. Modyfikacje epigenetyczne, w tym metylacja DNA, są najważniejszym mechanizmem molekularnym pośredniczącym we wzajemnych oddziaływaniach genów i czynników środowiskowych. Wyniki badań wskazują, że zmiany epigenetyczne w istotny sposób modyfikują podatność na choroby alergiczne, a te obserwowane w okresie okołourodzeniowym pozwalają przewidzieć ryzyko rozwoju alergii w późniejszym wieku. To właśnie okres od poczęcia, poprzez ciążę i pierwsze lat życia (pierwsze 100 dni życia) uważany jest za najistotniejszy dla modyfikacji epigenetycznych szlaków zapalnych i immunomodulujących. Celem badania była ocena wpływu czynników takich jak dieta i status atopii matki na profil metylacji DNA dziecka oraz ryzyko rozwoju chorób alergicznych. Pierwszy etap badania przeprowadzono w ściśle zdefiniowanej i jednorodnej grupie 200 kobiet w trzecim tryestrze ciąży, bez dodatkowych obciążeń metabolicznych typu otyłość, cukrzyca czy nadciśnienie, zamieszkujących w aglomeracji Wrocławia, nienarażonych na dym tytoniowy. Kolejne etapy badania obejmują prospektywną obserwację kohorty urodzeniowej w kolejnych miesiącach i latach życia pod kątem rozwoju chorób alergicznych

Projekt został zrealizowany w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki pt. „Modyfikacje epigenetyczne w okresie płodowym związane ze statusem atopii u matki oraz dietą, jako czynnik ryzyka wystąpienia IgE zależnej alergii pokarmowej oraz świszczącego oddechu u dziecka w pierwszym roku życia, badanie EWAS.”, we współpracy z Zakładem Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej,

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie oraz Instytutem Zootechniki w Balicach. Mój udział w projekcie polegał na planowaniu wstępnej koncepcji badania, pozyskiwaniu danych – spotkania informacyjne w szkołach rodzenia, rekrutacja, pobieranie krwi pępowinowej, konsultacje alergologiczne, nadzór nad procesem pozyskiwania materiału w 12 – 18 ms.ż. oraz interpretacji uzyskanych wyników w zakresie umożliwiającym końcową ocenę i przygotowanie publikacji.

Wyniki badań przedstawiono w następujących publikacjach:

Danielewicz Hanna, **Dębińska Anna**, Myszczyzyn Grzegorz, Myszkal Anna, Hirnle Lidia, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Sensitisation patterns and allergy outcomes in pregnant women living in the urban area*. Allergy Asthma and Clinical Immunology, 2021, vol. 17, art.46 [10 s.], DOI:10.1186/s13223-021-00547-0

IF: 3,737

Pkt. MNiSW: 70,00

Na wstępnym etapie projektu oceniono profil uczulenia IgE zależnego oraz częstość występowania różnych fenotypów alergicznych w grupie 200 kobiet ciężarnych wraz z analizą wpływu ciąży na przebieg chorób alergicznych. Do oznaczenia stężeń IgE specyficznych wykorzystano panele diagnostyczne POYCHECK, dla 20 najczęstszych alergenów wziewnych i pokarmowych. Dane na temat schorzeń alergicznych oraz ich przebiegu w trakcie ciąży uzyskano przy pomocy badania kwestionariuszowego. W badanej grupie u blisko połowy (48%) kobiet stwierdzono uczulenie na co najmniej jeden alergen, przy czym najczęściej obserwowano uczulenie na alergeny pyłków: brzoza i/lub tymotka łąkowa i/lub bylica (24,5%) oraz alergeny zwierząt: pies i/lub kot i/lub koń (23,5%). Wśród alergenów pokarmowych do najczęściej uczulających należały alergeny mleka krowiego (5,5%) i jabłka (4,5%). 40,5% badanych zgłaszało w kwestionariuszu rozpoznaną przez lekarza chorobę alergiczną, w tym 7,5% kobiet zgłosiło astmę, 21,5% alergiczny nieżyt nosa, 11,5% atopowe zapalenie skóry i 18,5% alergię pokarmową. Istotne pogorszenie przebiegu chorób alergicznych w trakcie ciąży zgłaszało 28% badanych, największy odsetek zaostrzeń obserwowano w przypadku atopowego zapalenia skóry. Co ważne, zaledwie 8,5% ciężarnych z rozpoznaną chorobą alergiczną przyjmowało leki, a zaostrzenia objawów obserwowano głównie w grupie bez leczenia.

Danielewicz Hanna, Gurgul Artur, **Dębińska Anna**, Myszczyński Grzegorz, Szmatoła Tomasz, Myszkal Anna, Jasielczuk Igor, Drabik-Chamerska Anna, Hirnle Lidia, Boznański Andrzej: *Maternal atopy and offspring epigenome-wide methylation signature*. Epigenetics-US, 2021, vol. 16, nr 6, s. 629-641, DOI:10.1080/15592294.2020.1814504

IF: 4,861

Pkt. MNiSW: 100,00

W kolejnym etapie projektu, we krwi pępowinowej pobranej od kobiet włączonych do badania, dokonano oceny profilu metylacji DNA i ekspresji wybranych genów w odniesieniu do atopii matki i diety w czasie ciąży. Analiza metylacji DNA całego genomu została przeprowadzona w kohorcie 96 par matka-dziecko z wykorzystaniem micromacierzy Infinium MethylationEPIC. W oparciu o ranking RnBeads score potwierdzono wpływ atopii matki na profil metylacji DNA we krwi pępowinowej dziecka wyłaniając 83 miejsca (DMs – miejsca o zróżnicowanej metylacji) zlokalizowane zarówno w regionach kodujących określone geny, jak i w sekwencjach niekodujących. Najwyższe wskaźniki uzyskano dla genów SCD, ITM2C, NT5C3A i NPEPL1. Dodatkowa analiza regionalna wykazała obecność 25 regionów w obrębie regionów „tiling”, 4 w obrębie genów, 3 w obrębie wysp CpG i 5 w obrębie promotorów genów (w tym PIGCP1, ADAM3A, ZSCAN12P1) związanych z atopią matki. Analiza szlaków sygnałowych genów w obrębie których wyłoniono miejsca zróżnicowanej metylacji DNA wykazała powiązania dla szlaków zaangażowanych w metabolizm puryn, przejścia G1/S w cyklu mitotycznym, podział komórek macierzystych i homeostazę glukozy komórkowej. Nie wykazano natomiast wpływu diety, ocenianej na podstawie wskaźnika zdrowej diety (kwestionariusz FFQ), na profil metylacji DNA we krwi pępowinowej. Uzyskane wyniki sugerują, że atopia matki jest jednym z czynników definiujących środowisko wewnątrzmaciczne, który potencjalnie poprzez zmiany epigenetyczne może wpływać na ryzyko alergii u dziecka. Należy podkreślić, że zmiany profilu metylacji wykazano dla genów nieuwzględnianych dotychczas w analizach uwarunkowań genetycznych chorób alergicznych, co stwarza obiecujące pole do badań w przyszłości.

Danielewicz Hanna, Gurgul Artur, **Dębińska Anna**, Myszczyński Grzegorz, Szmatoła Tomasz, Myszkal Anna, Jasielczuk Igor, Drabik-Chamerska Anna, Hirnle Lidia, Boznański Andrzej: *Pet ownership in pregnancy and methylation pattern in cord blood*. Genes and Immunity, 2021, nr 7-8, s. 305-312, DOI:10.1038/s41435-021-00151-7

IF: 4,248

Pkt. MNiSW: 100,00

W ramach projektu przeprowadzono również analizę wpływu ekspozycji na zwierzęta domowe w trakcie ciąży na profil metylacji DNA. W analizie różnicowej metylacji zidentyfikowano 113 miejsc o nieznacznym stopniu zróżnicowania metylacji (FDR $p < 0,05$), uzyskując najwyższe wskaźniki dla miejsc CpG w genach UBA7, THRAP3, GTDC1, PDE8A i SBK2, powiązanych między innymi z funkcjonowaniem wrodzonego układu immunologicznego (UBA7) czy procesami remodelingu dróg oddechowych (PDE8, THRAP3). Analiza regionalna wykazała różnice metylacji dla dwóch regionów promotorowych: RN7SL621P i RNU6-211 będących pseudogenami o nieznanej funkcji. W analizie szlaków sygnałowych nie potwierdzono związku wytypowanych miejsc i regionów z żadnym z procesów biologicznych, zaobserwowano jednak potencjalny związek z procesami różnicowania limfocytów B, Th17, Th1/Th2 i procesami produkcji cytokin. Ponadto, analiza typu „cis-regulatory elements” 100 DMs wyłonionych w oparciu o ranking RnBeads score ujawniła statystycznie istotny związek ze szlakami powiązanymi z układem odpornościowym, takimi jak regulacja IL-18, receptorów Toll, IL-6 oraz aktywacji dopełniacza. Uzyskane wyniki pozwalają na założenie, że ekspozycja na zwierzęta domowe w trakcie ciąży prowadzi do niewielkich, ale istotnych zmian w profilu metylacji DNA co w konsekwencji może wpływać na mechanizmy regulujące wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną.

W chwili obecnej trwają dalsze analizy zebranych danych mające na celu ocenę związku metylacji DNA z rozwojem alergii IgE zależnej u dzieci obserwowanych prospektywnie w kolejnych miesiącach życia, planowana jest również ocena ekspresji genów wyłonionych, jako istotne w analizie metylacji DNA całego genomu.

Projekty realizowane w ramach działalności statutowej jednostki macierzystej:

Przydatność badań PCR w diagnostyce atypowych zakażeń układu oddechowego i rola tych zakażeń w wyzwalaniu astmy wczesnodziecięcej.

Projekt miał na celu ocenę przydatności badań PCR jako nowego kierunku w diagnostyce atypowych zakażeń układu oddechowego, a także określenie roli tych zakażeń jako czynników ryzyka wyzwalających objawy astmy wczesnodziecięcej. Do badania zakwalifikowano 87 dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 18 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii z powodu przedłużającego się kaszlu, nawracających infekcji dróg oddechowych bądź też ostrej infekcji układu oddechowego o ciężkim przebiegu lub też nieustępującej po leczeniu ambulatoryjnym. Badania przeprowadzono w grupie 73 dzieci, z czego 20%, stanowili pacjenci z rozpoznaną astmą. W badanej grupie wykonano badania diagnostyczne w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* wykorzystując badanie PCR. Dodatkowo u 44 pacjentów diagnostykę poszerzono o testy serologiczne metodą ELISA (EuroImmun) wykrywające specyficzne przeciwciała przeciw antygenom *Mycoplasma pneumoniae* w klasie IgG oraz IgM. Wszystkie dzieci miały wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej, morfologię oraz niektóre wykładniki stanu zapalnego (OB., CRP). W badanej grupie na podstawie badania serologicznego rozpoznanie zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* postawiono u 9% dzieci, natomiast wykorzystanie metody PCR pozwoliło na postawienie właściwej diagnozy u 12 % badanych. Przeprowadzenie analizy obrazu klinicznego zakażeń *Mycoplasma pneumoniae* w poszczególnych grupach pozwoliło na wysunięcie wniosku, że badanie metodą PCR stwarza szansę na rozpoznanie zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* na wcześniejszym etapie choroby i zwiększa czułość diagnostyki w przypadku krótkiego czasu trwania objawów. Wyniki badań zostały przedstawione w ramach wystąpienia ustnego na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc w Wiedniu.

Endotypy astmy dziecięcej: rola alarmin (IL-33 i TSLP) oraz polimorfizmów w obrębie genów dla tych cytokin jako biomarkerów astmy oskrzelowej u dzieci – projekt w trakcie realizacji

Celem badania jest analiza częstości występowania powiązanych z astmą polimorfizmów w obrębie genów kodujących cytokiny pochodzenia nabłonkowego

(TSLP rs2289277 i IL-33 rs1888909), ocena asocjacji tych polimorfizmów z stężeniem badanych cytokin w surowicy oraz analiza indywidualnego i łącznego wpływu tych biomarkerów na przebieg naturalny astmy u dzieci. W ramach projektu zrekrutowano łącznie ponad 80 uczestników (dzieci chorych na astmę oraz dzieci zdrowych w wieku 6-17 lat), u których zaplanowano przeprowadzenie analizy stężenia wybranych cytokin pochodzenia nabłonkowego (TSLP, IL-33) w surowicy metodą ELISA oraz genotypowania w/w polimorfizmów za pomocą metody real time PCR. Materiał do badań częściowo pochodzi ze zrealizowanego już projektu naukowego STM.A220.17.047 w trakcie którego zgromadzono dane obejmujące m.in wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wyniki pomiarów antropometrycznych, wywiad osobniczy i rodzinny dotyczący chorób atopowych, status atopowy określony poprzez punktowe testy skórne lub stężenie sIgE, wiek rozpoznania astmy, stosowane leczenie, narażenie na dym tytoniowy. W grupie dzieci z rozpoznaną astmą zgromadzono dane z wywiadu dotyczącego objawów astmy i jej przebiegu, opartego na pytaniach zawartych w Kwestionariuszu Kontroli Astmy. Ponadto u wszystkich uczestników badania zgromadzono wyniki badań czynnościowych płuc (spirometria natężona), wyniki oznaczeń stężenia IL-4 w surowicy, jak również metabolitów L-argininy w surowicy oraz kondensacie wydychanego powietrza, czyli w materiale biologicznym pochodzącym z płuc. Wyniki oznaczeń stężenia TSLP i IL-33 w surowicy oraz dane na temat rozkładu genotypów w badanej grupie zostaną skorelowane ze zgromadzonymi danymi klinicznymi i poddane analizie statystycznej. Uzyskane wyniki pozwolą na ocenę przydatności oznaczania stężenia TSLP i IL-33 oraz wybranych polimorfizmów w genach kodujących te cytokiny w określaniu endotypów astmy oskrzelowej u dzieci, co może pomóc w ocenie rokowania jak również w opracowaniu nowych ścieżek terapeutycznych, w tym zastosowania leków biologicznych w określonych endotypach choroby.

Rola cytokin TSLP i IL-1 β w rozwoju chorób alergicznych u dzieci ze szczegółowo zdefiniowanym profilem atopii – projekt w trakcie realizacji

W 2022 roku zainicjowałam badanie odzwierciedlające moje zainteresowanie tematem roli przeznaskórkowej sensytyzacji w etiopatogenezie marszu alergicznego. Projekt ma na celu ocenę korelacji pomiędzy profilem sensytyzacji pacjenta (ocenianej jako podwyższony poziom swoistych IgE dla ekstraktów i pojedynczych komponent

alergenowych), manifestacją kliniczną chorób alergicznych oraz stężeniem cytokin TSLP i IL-1 β w surowicy z uwzględnieniem uwarunkowań genetycznych i środowiskowych. Analiza stężeń cytokin TSLP i IL-1 β oraz wybranych polimorfizmów w obrębie genów kodujących te cytokiny i ich receptory w ściśle zdefiniowanej populacji pozwoli na określenie ich roli w procesie przeznaskórkowej sensytyzacji oraz ocenę wartości prognostycznej tych biomarkerów w przewidywaniu marszu atopowego. W ramach projektu zostanie zrekrutowana grupa badana, dzieci w wieku do 3 roku życia, która następnie będzie obserwowana w prospektywnej części badania. U wszystkich dzieci szczegółowy profil IgE-zależnej sensytyzacji zostanie określony za pomocą badania ALEX2. Aktualnie trwa proces rekrutacji uczestników.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Projekty naukowe realizowane w ramach współpracy międzynarodowej:

Realizacja trzech międzynarodowych projektów badawczych finansowanych przez Unię Europejską:

- 6 Ramowy Program Unii Europejskiej: 2006-2011- A multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the European Community GABRIEL - 6 PR UE, udział jako wykonawca, współbadacz; kierownik projektu Prof. W. Cookson, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania

Równoczesna realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB M-10).

W ramach projektu bezpośrednio i bardzo ściśle współpracowałam z następującymi ośrodkami zagranicznymi:

National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK,

University Children's Hospital, Asthma and Allergy Department, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany

Institute of Epidemiology, Ulm University, Germany

University of Basel, Basel, Switzerland

Department of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, Innsbruck Medical University, Austria

a także pozostałymi ośrodkami wchodzącymi w skład Konsorcjum GABRIEL:

Skład Konsorcjum: Imperial College London, National Heart and Lung Institute, South Kensington Campus, London, United Kingdom; LMU Munich, University Children's Hospital, Munich, Germany; Ulm University, Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm, Germany; Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland; the University of Basel, Basel, Switzerland; Utrecht University, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Division of Environmental Epidemiology, Utrecht, The Netherlands; BOKU Vienna, University of Natural Resources and Life Sciences, Department of Food Science and Technology, Vienna, Austria; THL Kuopio, National Institute for Health and Welfare, Kuopio, Finland; Université de Franche-Comté, UMR 6249 Chrono-Environnement, Département de Parasitologie/Mycologie, Besançon, France; Wrocław Medical University, 1st Department of Paediatrics, Allergology and Cardiology, Wrocław, Poland; The Division of Pulmonology, Department of Paediatrics, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; The Department of Pediatrics and Adolescents, Division of Cardiology and Pulmonology, Innsbruck, Austria; Hannover Medical School, Clinic for Paediatric Pneumology and Neonatology, Hannover, Germany; St George's, University of London, Cranmer Terrace, London, United Kingdom; High Mountain Hospital Davos, Herman-Davos-Wolfgang, Switzerland; and The Department of Parasitology and Mycology, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France.

Zakres współpracy oraz publikacje będące wynikiem współpracy przedstawiono powyżej w podpunkcie 4.2.2. Główne osiągnięcia naukowo-badawcze.

- 6 Ramowy Program Unii Europejskiej: 2007-2009 - Forum for Allergy Prevention FORALLVENT- 6PR UE, udział jako wykonawca, kierownik projektu Prof. Erica von Mutius, Ludwig-Maximilians University, Monachium, Niemcy
Równoczesna realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB M-13).

Celem projektu było stworzenie platformy naukowej wymiany wiedzy, idei, doświadczeń ekspertów w różnych dziedzinach oraz forum do międzynarodowej dyskusji dotyczącej rozwoju strategii umożliwiających połączenie wiedzy wyniesionej z badań naukowych z praktycznym jej zastosowaniem, ze szczególnym uwzględnieniem nowych metod profilaktyki chorób alergicznych.

Konsorcjum badawcze składało się z 11 ośrodków z 8 krajów europejskich posiadających doświadczenie w alergologii dziecięcej, pediatrii, pulmonologii dorosłych, epidemiologii, technologii żywienia i komunikacji.

Skład konsorcjum: Children's Hospital of the Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany; Children's Hospital in Schwarzach/Salzburg, Austria; Wrocław Medical University, Poland; Department of Chest Diseases and Occupational Medicine at the University of Besançon, France; Institute of Social and Preventive Medicine of the University of Basel, Switzerland; National Institute for Health and Welfare in Kuopio, Finland; Institute of Epidemiology of Ulm University, Germany; University of Natural Resources and Applied Life Sciences, Vienna, Austria; Moorepark Food Research Centre, Cork, Ireland; Ecos Communication, Basel, Switzerland.

W ramach projektu dokonano dokładnego przeglądu literatury i przygotowano synoptyczny raport pt. "Comprehensive review of existing findings" w którym usystematyzowano dotychczasową wiedzę uzyskaną w ramach badań eksperymentalnych i epidemiologicznych prowadzonych w ostatnich latach oraz zwrócono uwagę na obszary wymagające dalszych badań. W kolejnych etapach w ramach interdyscyplinarnej współpracy wytypowano najbardziej obiecujące protekcyjne czynniki środowiska wiejskiego, wytyczono nowe kierunki badań oraz podjęto dyskusję nad możliwością wytworzenia „zdrowej żywności” zawierającej określone składniki odżywcze potencjalnie wywołujące tolerancję. Szczególną uwagę zwrócono na możliwości przeprowadzenia badania interwencyjnego w celu oceny ochronnego działania „mleka z gospodarstw rolnych” oraz próby opracowania preparatu mlecznego chroniącego przed rozwojem alergii.

Założenia projektu zrealizowano dzięki spotkaniom typu „burzy mózgów” oraz warsztatom prowadzonym w ramach programu. W ramach projektu aktywnie uczestniczyłam w spotkaniach partnerów, interdyscyplinarnych spotkaniach typu "burzy mózgu" oraz warsztatach dotyczących projektowania badań, oceny i interpretacji danych. Brałam również aktywny udział w przygotowaniu powstających w ramach projektu materiałów, raportów oraz dokumentów przedstawiających aktualne stanowisko konsorcjum.

Jednym z celów projektu była pomoc w przygotowaniu przyszłych badań naukowych w ramach 7 programu ramowego EU w krajach Europy Centralnej i Wschodniej. W tym kontekście Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu został wybrany

jako ośrodek stymulujący do dialogu i współpracy z naukowcami z krajów Europy Zachodniej.

- 7 Program Ramowy: 2 WAYS - Communicating Life Science Research – udział jako wykonawca, ekspert.

Projekt 2WAYS został zainicjowany i był koordynowany przez EUSCEA „Europejskie stowarzyszenie wydarzeń naukowych” z siedzibą w Wiedniu. W projekcie udział wzięło 30 uczelni i organizacji z 17 krajów europejskich. Sformułowanie 2 WAYS w nazwie stanowi odzwierciedlenie głównego celu projektu jakim było stworzenie innowacyjnego formatu komunikacji pomiędzy przedstawicielami różnych dziedzin nauki z różnych krajów oraz popularyzacja wyników badań naukowych z zakresu nauk o życiu w różnych krajach. Założenia projektu zostały zrealizowane poprzez współpracę naukowców z popularyzatorami nauki przy przygotowaniu interaktywnych prezentacji mających na celu uprzystępnienie i przedstawienie wyników badań naukowych szerokiej publiczności osób niezwiązanych z nauką. W ramach projektu w poszczególnych krajach zorganizowano również „Parlament Nauki” w trakcie którego uczniowie oraz studenci mieli możliwość debaty z zaproszonym ekspertami nad „gorącymi tematami” w naukach przyrodniczych. Ponadto przeprowadzono badanie oceniające odbiór prezentacji przez publiczność, siłę ich oddziaływania i wpływ nauki na życie codzienne.

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii została zaproszona do udziału przez koordynatora projektu TWO WAYS na Uniwersytecie Wrocławskim ze względu na udział w trzech projektach finansowanych przez EU oraz szeroką współpracę międzynarodową. Prezentacje przygotowywane na Dolnośląski Festiwal Nauki, Noc Naukowca – „Forskar Fredag” w Sztokholmie oraz finał projektu TWO WAYS w Brukseli realizowane były w kooperacji z Karolinska Institute oraz szwedzką organizacją Public and Science - Vetenskap & Allmänhet.

5.2. Projekty realizowane w ramach współpracy z jednostkami krajowymi:

- Grant OPUS Narodowego Centrum Nauki pt. „Modyfikacje epigenetyczne w okresie płodowym związane ze statusem atopii u matki oraz dietą, jako czynnik ryzyka wystąpienia IgE zależnej alergii pokarmowej oraz świszczącego oddechu u dziecka w pierwszym roku życia, badanie EWAS.”, udział jako wykonawca, współbadacz.

W ramach realizacji grantu współpraca z Instytutem Zootechniki w Balicach oraz Zakładem Medycyny Innowacyjnej i Eksperymentalnej Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie.

5.3. Projekty w ramach badań własnych uczelni:

- Grant promotorski – nr 1723 – praca doktorska: „Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią”.
- Grant dla młodych naukowców – 16/Pbmn: „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry jako czynnik prognostyczny rozwoju schorzeń atopowych” – kierownik grantu.
- Tytuł projektu: „Znaczenie prognostyczne polimorfizmów wybranych genów sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry w rozwoju marszu alergicznego.” Nr SIMPLE: SUB.A.220.20.043 – kierownik grantu
- Tytuł projektu: „Fenotypy atopowego zapalenia skóry u dzieci – charakterystyka w oparciu o cechy kliniczne, czynniki genetyczne, biomarkery i stopień odpowiedzi na leczenie.” Nr SIMPLE: SUB. A.220.21.111 – kierownik grantu
- Tytuł projektu: „Definiując endotypy astmy dziecięcej: rola alarmin.” Nr SIMPLE: SUBZ.A220.22.072 – wykonawca
- Tytuł projektu: „Rola cytokin TSLP i IL-1 β w rozwoju chorób alergicznych u dzieci ze szczegółowo zdefiniowanym profilem atopii.” Nr SIMPLE: SUBZ.A220.23.019 – wykonawca

5.3. Staże/kursy w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych:

- Kurs doskonalący „Techniki biologii molekularnej”, Warszawa 11.06.-15.06.2007.
- Warsztaty doskonalące w ramach Guide Course (Graduate School for Drug Exploration) Introduction to family-based and population-based genetic research and data analysis Groningen, Holandia, October 2007.
- GA2LEN/EAACI Allergy School „The Epidemiology of Allergy and Respiratory Diseases”, pod kierownictwem Prof. Petera Burney i Prof. Davida Strachana, National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania, November 2008.

- Warsztaty doskonalące w ramach Guide Course (Graduate School for Drug Exploration) Analyses of genome wide association data and gene-environment interactions, Groningen, Holland, May 2009.
- Czynny udział w licznych spotkaniach roboczych w międzynarodowym gronie w celu omawiania każdego z etapów prowadzenia badań naukowych - planowania, realizacji oraz powstawania publikacji w projektach GABRIEL, FORALLVENT, 2WAYS.

5.4. Aplikacje o granty:

W 2022 roku uczestniczyłam w przygotowaniu wniosku o realizację projektu badawczego „Modyfikacje środowiskowe i epigenetyczne a prewencja atopii i chorób alergicznych w populacji wiejskiej u dzieci i dorosłych - 20 lat obserwacji.” w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki OPUS 24 (ID: 568394 Nr rej.: 2022/47/B/NZ7/00167). Pomysłodawcą i inicjatorem prac nad wnioskiem była dr hab. Barbara Sozańska, Prof. UMed. Kierownik projektu. Projekt znalazł się na pierwszym miejscu listy rankingowej w panelu NZ7 i został zakwalifikowany do finansowania w kwocie 2,5 mln zł.

Projekt zostanie zrealizowany we współpracy z Laboratorium Genetyki i Epigenetyki Chorób Człowieka (LGECC) Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Działalność dydaktyczna:

- Od 2005 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne (zajęcia kliniczne, seminaria, wykłady) ze studentami III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz English Division z propedeutyki pediatrii, pediatrii i alergologii. W ramach działalności dydaktycznej przygotowywałam prezentacje, materiały ćwiczeniowe i zaliczeniowe dla studentów polsko- i anglojęzycznych. Byłam również opiekunem studentów polskich oraz English Division w trakcie praktyk wakacyjnych w Klinice Alergologii Dziecięcej.

- Jestem autorem rozdziału „Atopowe zapalenie skóry” w monografii „Postępy w pediatrii – wybrane zagadnienia” pod redakcją Prof. Alicji Chybickej – monografia aktualnie jest przygotowywana do druku przez wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- Od 2021 roku pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego Kliniki ds. English Division.
- W 2018 roku otrzymałam akt powołania na Członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Pediatria.
- Przygotowałam i prowadziłam wykłady w ramach kursu podsumowującego do specjalizacji z pediatrii.
- Przygotowałam i prowadziłam wykłady na specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa pediatrycznego.

6.2. Działalność organizacyjna:

- Organizacja warsztatów międzynarodowych w ramach projektu GABRIEL:
GABRIEL International Tutorial Workshop, „A multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the European Community”, Wrocław 24-27.10.2006.
GABRIEL Environmental studies conference – Krasków, luty 2007
GABRIEL International Tutorial Workshop: Introduction to statistical methods, Wrocław, 25-27.06.2008.
- Organizacja konferencji międzynarodowych:
FORALLVENT International Symposium: „The hygiene hypothesis new insights into allergic and autoimmune diseases”, Wrocław, 22.01.2009., bezpośrednio zaangażowanie w organizację konferencji jako członek komitetu organizacyjnego, w tym organizacja przekazu medialnego.

Celem sympozjum, na które zaproszono europejskich ekspertów w dziedzinach epidemiologii, alergologii, biochemii, technologii żywienia, dietetyki oraz farmakologii, było przedstawienie i podsumowanie najnowszych spostrzeżeń na temat roli „hipotezy higienicznej” w rozwoju chorób alergicznych i autoimmunologicznych.

Sympozjum było również okazją do wymiany doświadczeń oraz zapoczątkowania współpracy pomiędzy grupami badawczymi z krajów Europy

Zachodniej i Wschodniej. Konferencja cieszyła się dużym zainteresowaniem naukowców z różnych krajów, lekarzy oraz przedstawicieli przemysłu.

- Uczestniczyłam w organizacji i nadzoruję pracę Laboratorium Genetycznego I Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

6.3. Popularyzacja nauki:

- Projekt „Astmie i alergii stop” – projekt realizowany we współpracy z Urzędem Miejskim Wrocławia – przygotowanie i prowadzenie wykładów w ramach Dni Profilaktyki Astmy i Alergii
- FORALLVENT – w celu rozpowszechnienia osiągnięć projektu przygotowana została strona internetowa oraz broszura informacyjna „THE FORALLVENT PROJECT” przeznaczona do dystrybucji wśród szerokiej publiczności, społeczności naukowej, potencjalnych partnerów przemysłowych i organizacji pacjentów. Do udziału w konferencji „FORALLVENT International Symposium” zorganizowanej w ramach projektu przez I Katedra i Klinikę Pediatrii, Alergologii i Kardiologii zaproszeni zostali przedstawiciele mediów. Po konferencji ukazało się kilka artykułów w czasopiśmie publicznym i branżowym oraz kilka wywiadów telewizyjnych z naukowcami biorącymi udział w konferencji wyemitowanych w ogólnopolskich i lokalnych stacjach telewizyjnych.
- 2 WAYS – w ramach realizacji projektu prezentacja pt. „Oswoić alergię” dla Dolnośląskiego Festiwalu Nauki Wrzesień 2010, współautorstwo prezentacji przedstawianej na spotkaniu Noc Naukowca – „Forskar Fredag” w Sztokholmie, 2010, oraz spotkaniu finałowym projektu TWO WAYS w Brukseli, 2010, – raport ze spotkania prezentowany w Gazecie Uczelnianej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Tematem prezentacji był szeroko pojęty problem alergii z wprowadzeniem podstawowych pojęć oraz zobrazowaniem przebiegu reakcji alergicznej. W ramach prezentacji przedstawiono również wyniki projektu GABRIEL.
- Konferencja „UMW Zielona Uczelnia w zielonym mieście”, 17.03.2023., organizowana przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu przy współpracy z UI Green Metric – członkostwo w Komitecie naukowym konferencji. Celem Konferencji adresowanej do szerokiego grona miłośników ekologii było przedstawienie

i rozpowszechnienie aktualnej wiedzy na temat wpływu środowiska na ludzkie zdrowie i życie. W Konferencji wzięli udział przedstawiciele nauki, studenci, przedstawiciele władz lokalnych i instytucji proekologicznych oraz działacze społeczni.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Nagrody za działalność naukową:

2003 – List wyróżniający za bardzo dobre wyniki w nauce, wzorowe wypełnianie obowiązków studenta i nienaganną postawę etyczną od JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu

2003 – List wyróżniający za bardzo dobre wyniki w nauce, wzorowe wypełnianie obowiązków studenta i nienaganną postawę etyczną od Dziekana Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu

2014 – Nagroda Indywidualna II stopnia JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za rozprawę doktorską „Polimorfizmy w obrębie genów dla Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią”

2014 – Nagroda za najlepszą pracę w ramach Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Kopenhadze, nagroda za pracę “CD14, TLR2 and TLR4 genetic polymorphisms: gene-gene interactions in the development of asthma and atopy.”

2015 – Nagroda za najlepszą pracę w ramach Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Barcelonie, nagroda za pracę “Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in Polish children population.”

2016 – Nagroda za najlepszą pracę w ramach Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Wiedniu, nagroda za pracę “Genetic variants

in the epidermal differentiation complex (EDC) genes on chromosome 1q21 are associated with atopic dermatitis. An effect independent of filaggrin mutations?"

7.2. Przynależność do towarzystw naukowych:

1. Polskie Towarzystwo Alergologiczne
2. Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne
3. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

7.3. Uczestnictwo w warsztatach w ramach realizowanych projektów międzynarodowych:

- Gabriel Analytical Workshop. The Wellcome Trust Center for Human Genetics in the University of Oxford, - 27 – 28 lipiec 2006, Oxford, Wielka Brytania
- Gabriel advanced scurvies phase II workshop, 28 – 30 maj 2008, Ulm, Niemcy
- Gabriel environmental group meeting workshop, 26 listopad 2009, Ulm, Niemcy
- Immune system and the Gut: Novel Avenues in Prevention and Treatment of Allergies, 15 January 2009, Leden, Holandia

7.4 Uczestnictwo w konferencjach, warsztatach, kursach krajowych:

- Warsztaty doskonalące „Zasady planowania badań naukowych medycynie”, Kraków, 21-22.04.2005.
- Kurs doskonalący „Etyczne aspekty badań podstawowych i klinicznych”, Warszawa, 3-4.06.2005.
- Warsztaty doskonalące „Swoista immunoterapia alergenowa”, Warszawa, 14-15.10.2005.
- III Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego, Warszawa, 2005.
- Kurs doskonalący „Rola laboratorium mikrobiologicznego w diagnostyce zakażeń szpitalnych”, Wrocław, 1.02.2006.

- Kurs doskonalący „Immunoterapia chorób alergicznych”, Łódź, 21-22.11.2008.

Uczestniczyłam w licznych szkoleniach dotyczących sposobów pozyskiwania środków finansowych na prace naukowo-badawcze w ramach Programów Ramowych Unii Europejskiej.

Posiadam doświadczenie w prowadzeniu badań genetycznych, projektowaniu i walidacji testów genetycznych opartych o metodę Real-Time PCR.

Obok działalności naukowej jestem także praktykującym lekarzem pediatrą i alergologiem, pracuję z pacjentami w ramach szpitalnej i ambulatoryjnej opieki pediatrycznej i alergologicznej.


.....
(podpis wnioskodawcy)