

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	12-04-2024
L. dz. RN-BM/	620

Zabrze, dn. 25.03.202

V101

Dr hab. n.med. Edyt a Machura, prof. SUM

Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze

Wydział Nauk o Zdrowiu

Śląski Uniwersytet w Katowicach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

16-04-2024

prof. dr hab. Agnieszka Halon

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Anny Dębińskiej ubiegającej się
o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Ocena dokonana zgodnie z uchwałą nr 1192/24 Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 11 stycznia 2024 r o powołaniu na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Ocenę całościowego dorobku Habilitantki oparto o art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.z 2023 poz. 742).

Otrzymane przeze mnie dokumenty zostały przygotowane prawidłowo i spełniają w mojej opinii wymogi formalne.

I. Podstawowe informacje o Habilitantce i przebieg kariery zawodowej

Dr n. med. Anna Dębińska jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Dyplom lekarza uzyskała w 2003 r. Za bardzo dobre wyniki w nauce otrzymała listy wyróżniające od Dziekana Wydziału Lekarskiego i JM Rektora Uczelni. Staż podyplomowy odbyła w Akademickim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Stopień naukowy dr n. med. uzyskała w 2011 roku na podstawie rozprawy doktorskiej „Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią”, nagrodzonej przez JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu. W 2012 r uzyskała specjalizację w zakresie pediatrii, a w 2016 r w zakresie alergologii. Promotorem pracy doktorskiej oraz kierownikiem obydwu specjalizacji był prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański. Studia doktoranckie realizowała w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2004-2008 r. Od 2008 do 2012 r zatrudniona była na stanowisku asystenta a następnie aż do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od 2005 r zatrudniona jest również w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym, początkowo w charakterze rezydenta i kolejno młodszego, starszego asystenta, aktualnie starszego lekarza.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe Kandydatka wskazała cykl sześciu powiązanych tematycznie prac zebranych pod wspólnym tytułem „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry”.

Przedstawiony przez Kandydatkę cykl obejmuje artykuły naukowe opublikowane w latach 2017-2023.

Łączny Impact Factor publikacji wchodzących w skład cyklu: 21,397, punktacja MNiSW: 575,0.

Artykuły naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: Filaggrin loss-of-Junction mutations as a predictor for atopie eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish chi/dren 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

2. Dębińska Anna: New treatments for atopie 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

3. Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: Chromosome 11q13.5 variant as a riskfactor for atopie dermatitis in chi/dren. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2020, vol. 37, nr 1, s. 103-110, DOI:10.5114/ada.2020.93388, IF: 1,837, Pkt. MNiSW:70

4. Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Boznański Andrzej, Matusiak Łukasz, Szepietowski Jacek C.: A small proline-rich protein (SPRR) gene variant contributes to atopie eczema and eczema-associated asthma susceptibility. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2022, vol. 39, nr 5, s. 965-9, DOI:10.5114/ada.2022.113145, IF: 1,664, Pkt. MNiSW:70

5. Dębińska Anna, Danielewicz Hanna, Sozańska Barbara: Genetic variants in epiderma/ differentiation complex genes as predictive biomarkers for atopie 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

6. Dębińska Anna, Sozańska Barbara: Epicutaneous sensitization and food allergy: preventive strategies targeting skin harrier repair - facts and challenges. *Nutrients*, 2023, vol. 15, nr 5, art.1070 [29 s.], DOI:10.3390/nu15051070, IF: 6,706, Pkt. MNiSW:70

We wszystkich pracach cyklu Kandydatka jest pierwszym autorem. W jednej z dwóch prac przeglądowych jest jedynym autorem, w dwóch pracach była również autorem korespondencyjnym. Deklarowany, szczegółowo opisany udział w tworzeniu manuskryptów przez dr n. med. Annę Dębińską jest wiodący. Potwierdza to dołączone oświadczenie współautorów prac, zawierające opis czynności wykonanych przez poszczególnych współautorów. Kandydatka była pomysłodawcą wszystkich badań, opracowała koncepcję, plan i metodykę badania, pozyskała fundusze na ich realizację, koordynowała badania, prowadziła spotkania informacyjne, nadzorowała i rekrutowała uczestników do badań, nad którymi sprawowała opiekę lekarską w trakcie trwania badania, przygotowała kwestionariusze wykorzystywane w badaniu. Ponadto miała nadzór 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,

przeładowanie literatury, przygotowaniu pierwotnej i ostatecznej wersji manuskryptu, redakcji, odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Przedłożony do oceny cykl powiązanych tematycznie prac dotyczy genetycznych uwarunkowań atopowego zapalenia skóry oraz jego roli w etiopatogenezie marszu alergicznego. Prace te stanowią kontynuację zainteresowań naukowych Habilitantki dotyczących chorób atopowych, o czym świadczy rozprawa doktorska Habilitantki oraz publikacje nie zaliczone do osiągnięcia naukowego.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest najczęstszą zapalną chorobą skóry wieku dziecięcego o przewlekłym i nawrotowym przebiegu i dotyczy na 15-30% dzieci. Jest pierwszą manifestacją atopii we wczesnym dzieciństwie i może być pierwszym etapem tzw. „marszu atopowego”, w przebiegu, którego dołączają się kolejno objawy alergii pokarmowej, astmy i alergicznego nieżytu nosa. W etiopatogenezie choroby uwzględnia się udział czynników genetycznych, immunologicznych, środowiskowych prowadzących do dysfunkcji bariery naskórkowej i dysregulacji odpowiedzi immunologicznej. Dysfunkcja bariery naskórkowej w połączeniu z zaburzeniami przepuszczalności sprzyja przezskórnej penetracji alergenów stymulujących Th2 zależną odpowiedź immunologiczną i syntezę sIgE, co w konsekwencji predysponuje do rozwoju objawów alergii wziewnej i/lub pokarmowej. Z badań wynika, że ujawnienie objawów AZS, alergii pokarmowej, astmy i alergicznego nieżytu nosa może być powiązane z defektem bariery naskórkowej. Prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej zapewnia tzw. koperta rogowa (CE), która tworzą m.in. lorykryna, inwolukryna, fuzyjne białka S-100, do których zaliczana jest filagryna (FGL), FGL-2, kornulina, horneryna (HRNR), małe białka bogate w prolinę (ang. Small Proline Rich Protein, SPRP), grupa białek S100. Geny kodujące białka CE znajdują się w kompleksie genów różnicowania naskórka (ang. Epidermal Differentiation Complex, EDC) na chromosomie 1q21. Produkty tych genów odpowiedzialne są za końcowe różnicowanie keratynocytów. Liczne badania wykazały, że zmiany w sekwencji genu filagryny są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju AZS oraz astmy powiązanej z AZS. Dotychczasowe badania wykazały, że mutacje *FGL* stwierdza się w 30-50% przypadków AZS oraz u 4-10% osób zdrowych, co może przemawiać za tym, że dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju AZS mogą znajdować pośród genów w regionie EDC. 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. Wytypowanie we wczesnym okresie życia populacji dzieci, z genetyczną predyspozycją do rozwoju AZS i progresji w kierunku innych schorzeń alergicznych mogłoby potencjalnie pozwolić na zahamowanie rozwoju i postępu choroby poprzez zastosowanie odpowiednio wczesnej profilaktyki i w przyszłości być może w oparciu o genotyp wdrożyć spersonalizowaną terapię. W związku z powyższym podjęcie przez Habilitantkę badań w celu zidentyfikowanie wariantów genetycznych mogących wpływać na predyspozycję do rozwoju AZS i w konsekwencji innych chorób alergicznych uważam za bardzo ważne.

Do cyklu artykułów naukowych osiągnięcia naukowego Habilitantka sformułowała następujące cele

1. Ocena zależności pomiędzy występowaniem AZS 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 CI lorf30-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,
3. Ocena wartości prognostycznej badanych wariantów genetycznych dla przewidywania przebiegu atopowego zapalenia skóry, rozwoju innych schorzeń alergicznych, w tym astmy oraz cech swoistego uczulenia.

Badania realizowane były w ramach grantu dla młodych naukowców, którego była kierownikiem (projekt nr 16/Pbmn) oraz w ramach pozyskanych 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. 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.* Wartość predykcijną 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). Przeprowadzone badanie miało charakter prospektywny, a populacja badana obejmowała ściśle zdefiniowaną, dopasowaną pod względem wieku i płci grupę kontrolną zrekrutowaną z populacji ogólnej.

Pierwsza praca w cyklu ma charakter pracy oryginalnej. Celem pracy była ocena związku mutacji w obrębie genu FLG z występowaniem AZS i innych schorzeń alergicznych oraz określenie znaczenia mutacji jako czynnika prognostycznego marszu alergicznego. Przeprowadzono genotypowanie dla czterech najczęstszych mutacji w genie FLG: R501X, 2282del4, R2447X, S3247X. 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. Autorka wykazała, że obecność co najmniej jednej z badanych mutacji w obrębie genu FLG wiąże się z istotnie częstszym występowaniem AZS u dzieci (OR 5,52; 95%CI: 1,11-37,12, $p=0,016$), wcześniejszym początkiem objawów AZS (mutacja+: 2,5 m-c vs mutacja-:4,5 m-c; $p=0,045$), ryzykiem rozwoju swoistego uczulenia ($sIgE \geq 07$ kU/l) u dzieci ze współistniejącym AZS (OR 6,71; 95%CI: 1,24-47,94; $p=0,009$). Obecność mutacji genu FGL zwiększała 6-krotnie ryzyko astmy w wieku 4 lat w grupie dzieci ze współistniejącymi obecnie lub w przeszłości objawami AZS (OR 6,27; 95%CI: 0,89-53,56, $p=0,042$). Nie wykazano związku mutacji z nasileniem zmian skórnych, co może wynikać z faktu, że większość dzieci miało niewielkie (62%) lub średnio nasilone zmiany skórne (38%) oceniane za pomocą skali *SCORAD*. Inne ważne wyniki badania to wykazanie, że obecność co najmniej jednej z badanych mutacji w genie FLG stanowi istotny czynnik prognostyczny cechujący się wysoką, dodatnią wartością predykcijną (PPV) dla utrzymywania się objawów AZS (85,7%) oraz rozwoju astmy u dzieci ze współistniejącym AZS (66,7%) w 4 roku życia. Uczulenie na alergeny wziewne lub pokarmowe przed ukończeniem 2 roku życia wykazało dodatnią wartość predykcijną dla utrzymywania się objawów AZS w 4 roku życia na poziomie 84,0%. Największą przydatność w przewidywaniu ryzyka rozwoju astmy u dzieci z AZS wykazano w przypadku mutacji genu FLG i IgE zależnej syntetyzacji w pierwszych 2 latach życia ze swoistością i dodatnią wartością predykcijną sięgającą 100%. Badanie sugeruje, że współwystępowania atopii oraz przynajmniej jednej mutacji w genie FLG łącznie z wysokim ryzykiem rozwoju astmy współistniejącej z AZS może być efektem synergicznej interakcji między uszkodzeniem bariery skórnej wynikającym z mutacji w genie FLG i swoistego uczulenia we wczesnym okresie życia. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę są zgodne wcześniejszymi badaniami przeprowadzonymi w różnych populacjach włączając populację polską obejmującą dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia. Warto jednak podkreślić, że było to pierwsze badanie asocjacyjne oceniające związek mutacji *FGL* u dzieci poniżej 2 roku życia w populacji polskiej.

Drugi artykuł osiągnięcia naukowego ma charakter pracy przeglądowej. Habilitantka jest jedynym autorem pracy, w której obszernie i interesująco zostały omówione innowacyjne metody leczenia AZS w celu naprawy funkcji bariery naskórkowej poprzez regulację ekspresji białek strukturalnych w tym FLG. W artykule szczegółowo zostały omówione mechanizmy regulujące poziom ekspresji FLG i innych białek strukturalnych w naskórku, stanowiące podstawę do rozwoju nowych metod terapeutycznych ukierunkowanych na konkretne szlaki patogenetyczne. W oparciu o przegląd literatury (210 pozycji), wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych Habilitantka omówiła możliwe strategie terapeutyczne m.in. terapię genetyczną (leki „read thorough”), miejscową aplikację monomerów FLG lub jej bezpośrednich metabolitów takich kwas piroglutaminowy (PCA), kwas cis - urakanowy (cis-UCA) oraz stosowanej doustnie L-histydyny. Inne omówione w publikacji metody terapeutyczne polegają na zwiększeniu ekspresji FLG m.in. poprzez aktywację receptora dla węglowodorów aromatycznych -AHR (tapinarof, diosmina, ekstrakty z korzenia *Rhodiola crenulata*) lub przy użyciu przeciwciał monoklonalnych (Dupilumab-anty IL-4R α , Lebrikizumab, Tralokinumab-anty IL-13) lub małych cząsteczek blokujących kinazy JAK (miejscowo stosowane - Delgocitinib, Tofacitinib, Ruksolitini, doustnie - Baricitinib, Upadacitinib, Arocitinib, Gusacitinib) w celu zahamowania nadmiernej ekspresji cytokin. Autorka omówiła wyniki zakończonych oraz aktualnie toczących się badań klinicznych m.in. z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty IL-22 (Fezakinumab-iv), które mogą być skuteczne u pacjentów z dominującą Th22 polaryzacją i endotypem Th17/Th2. Kolejną strategią terapeutyczną może być terapia złożona - połączenie agonistów receptora AHR oraz cząsteczek blokujących kinazy JAK. Większość z ww. opcji terapeutycznych poza Dupilumabem, posiadającym rejestrację od 6 roku życia nie jest dostępna dla dzieci. Dodatkowo zostały omówione wstępne wyniki badań eksperymentalnych (badania *in vitro*, *in vivo*, w modelu zwierzęcy) z zastosowaniem terapii miejscowej (agoniści PPAR, agoniści LXR, adiponektyna, DHA, apigenina i in) regulującej ekspresję FGL. W konkluzji Autorka podkreśla, potrzebę dalszych dobrze zaplanowanych badań klinicznych (DBCP) w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków we wszystkich grupach wiekowych.

Trzecia praca cyklu jest pracą oryginalną, w której Habilitantka oceniała związek polimorfizmu rs7927894 w regionie chromosomowym 11q13.5 z występowaniem AZS oraz nasileniem zmian skórnych. W badaniach GWAS polimorfizm rs7927894, został zidentyfikowany jako nowy wariant polimorficzny związany z AZS w populacji europejskiej. Polimorfizm ten zlokalizowany jest w regionie międzygenowym, w bezpośredniej bliskości genu C11orf30, kodującego białko EMSY, które odgrywa rolę w procesie różnicowania naskórka oraz genu LRRC32, który koduje receptor GARP dla TGF- β wykazujący ekspresję na limfocytach Treg i wpływa na jego funkcje i uczestniczy w indukcji tolerancji. C11orf30 i LRRC32 uznano za geny kandydujące dla AZS. Wyniki dotychczasowych nielicznych badań asocjacyjnych oceniających związek polimorfizmu rs7927894 z występowaniem AZS są rozbieżne. W swojej pracy Habilitantka wykazała związek polimorfizmu

rs7927894 z występowaniem AZS i było to niezależne od stopnia ciężkości choroby mutacji *FLG* i statusu atopii. Iloraz szans (OR) dla allelu ryzyka [T] (OR 2,21; 95%CI: 1,14-4,28; p=0,015) był wyższy u dzieci poniżej 2 roku życia, w porównaniu do wykazanej wcześniej asocjacji w badaniu u dorosłych (OR 1,46; 95%CI: 1,29-1,68) i starszych dzieci (OR 1,63; 95%CI: 1,18-2,24). Wg Autorki polimorfizm rs7927894[T] może wiązać się z większym ryzykiem AZS w populacji najmłodszych dzieci poniżej 2 roku życia. Odsetek homozygotycznych nosicieli allelu ryzyka w grupie kontrolnej tego badania (15%) był zbliżony do obserwowanego w populacji dorosłych (13%). Współwystępowanie allelu ryzyka dla polimorfizmu rs7927894 oraz przynajmniej jednej mutacji w genie *FLG* wiązało się ze znacznie wyższym ryzykiem rozwoju AZS (OR 16,41; 95%CI:1,81-376,13, p=0,003), co może dowodzić synergicznego efektu pomiędzy badanymi wariantami oraz sugeruje zaangażowanie we wspólny szlak patogenetyczny związany z uszkodzeniem bariery naskórkowej. Duża częstość występowania allelu ryzyka polimorfizmu rs7927894 [T] w populacji ogólnej wraz potwierdzonym przez Autorkę istotnym ryzykiem występowania AZS oszacowanym dla tego allelu wskazuje na potencjalną rolę polimorfizmu rs7927894 w wyzwalaniu zmian chorobowych. Przed publikacją Autorka przedstawiła wyniki pracy na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Barcelonie, gdzie otrzymała nagrodę za najlepszą pracę w ramach Kongresu. Warto dodać, że w przygotowanej do druku publikacji Habilitantka wykazała, że obecność allelu ryzyka polimorfizmu rs7927894 wiąże się z istotnie częstszym występowaniem astmy i alergicznego nieżytu nosa, w przypadku współistnienia AZS. Uzyskane wyniki zostały już zaprezentowane w formie prezentacji ustnej w trakcie Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej.

Autorka w czwartej pracy cyklu badała rolę polimorfizmu rs6693927 w obrębie genu *SPRR2B* zlokalizowanego w regionie EDC w kontekście rozwoju AZS i innych schorzeń alergicznych. Badaniach eksperymentalne wykazały, że białka kodowane przez geny *SPRR2B* mają kluczowe znaczenie w procesie keratynizacji a dodatkowo mogą być zaangażowane w odpowiedź alergiczną w błonie śluzowej różnych narządów, gdyż poza skórą ulegają ekspresji w nabłonku jamy ustnej i oskrzeli, a zmienioną ekspresję białek *SPRR2B* zaobserwowano w śluzówce jamy nosowej u pacjentów chorych na astmę i w modelu mysim astmy. W omawianej pracy Autorka stwierdziła istotną zależność pomiędzy polimorfizmem rs6693927[A] genu *SPRR2B* a występowaniem AZS (p=0,028). Szczególnie silny związek widoczny był w grupie dzieci chorych na AZS bez stwierdzonej alergii (niealergiczny AZS-aOR 3,02;95% CI:1,17-8,00; p=0,01, alergiczny AZS aOR 1,78; 95%CI:0,91-3,5; p=0,5). Związek polimorfizmu rs6693927[A] z AZS był niezależny od obecności mutacji w genie *FLG*. Obecność dwóch alleli ryzyka, polimorfizmu rs6693927[A] i przynajmniej jednej mutacji w genie *FLG* zwiększało istotnie ryzyko AZS (OR:15,5; 95%CI:1,84-34, p=0,002). 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), ale nie miał wpływu na ujawnienie alergicznego nieżytu nosa i IgE zależnego uczulenia. Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm rs6693927[A] może predysponować do astmy powiązanej z AZS, co może mieć związek z nieprawidłową funkcją barierową skóry predysponującą do przeznaskórkowego uczulenia.

W piątej pracy cyklu Habilitantka oceniała związek wariantów polimorficznych w genach HRNR i FLG-2 kodujących odpowiednio hornerynę i filagrynę 2 z AZS i innymi fenotypami atopii. Horneryna i filagryna są markerami różnicowania keratynocytów i głównymi składowymi koperty rogowej naskórka niezbędnej do zapewnienia prawidłowej barierowej funkcji skóry. Autorka założyła, że warianty genetyczne genów HRNR i FLG-2, poprzez wpływ na ekspresję lub funkcję białek, mogą odgrywać rolę w patogenezie AZS i w konsekwencji prowadzić do rozwoju innych schorzeń alergicznych. W pracy analizowano polimorfizm rs877776 zlokalizowany w regionie genu HRNR, który w badaniu GWAS został zidentyfikowany jako nowy, niezależny *locus* podatności na AZS w populacji europejskiej. Wyniki badania potwierdziły związek polimorfizmu rs877776 z AZS (OR 1,99; 95%CI: 1,12-3,56; p=0,013). Obecność allelu ryzyka rs877776[C] u badanych dzieci wiązała się ze statystycznie istotnym, 2-krotnym, wzrostem ryzyka rozwoju AZS (OR 2,48; 95%CI: 1,25-4,99, p=0,005) i to niezależnie od statusu atopii i stopnia ciężkości choroby oraz obecności mutacji *FGL*. Wyniki sugerują, że gen HRNR może być odpowiedzialny za dodatkowy sygnał asocjacyjny obserwowany w regionie lq21. Uzyskane przez Autorkę wyniki są zgodne z badaniami eksperymentalnymi, które wykazały obniżoną ekspresję HRNR zarówno w skórze zmienionej i niezmienionej zapalnie 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. Obniżoną ekspresję FLG-2 wykazano u chorych na AZS w skórze zmienionej i niezmienionej zapalnie. W przypadku genu FLG-2 analizy przeprowadzono dla mutacji nonsensownej Ser2377X (rs12568784) wytypowanej, jako nowy wariant ryzyka dla AZS. Autorka po raz pierwszy wykazała związek mutacji nonsensownej rs12568784 w genie FLG-2 z AZS u dzieci w populacji europejskiej. Analiza asocjacji ujawniła silną zależność pomiędzy obecnością allelu ryzyka rs12568784[T] a istotnie wyższą częstością występowania AZS (OR 1,91 95%CI: 1,01-3,56, p=0,033) oraz cięższym przebiegiem schorzenia (OR 3,95; 95%CI: 1,46-10,88). Po uwzględnieniu mutacji w genie FGL jako dodatkowego kowariantu w analizie regresji logistycznej nie odnotowano statystycznie istotnej asocjacji dla wariantu rs12568784 [T]. Inne ważne wyniki to wykazanie, 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 największego grupie dzieci ze współistniejącym AZS. Związek badanych wariantów w genach - HRNR i FLG-2 z IgE-zależną sensytyzacją zaobserwowano również u dzieci bez objawów AZS i innych chorób alergicznych. Habilitantka wykazała również wpływ alleli polimorficznych rs877776[C] w genie

HRNR oraz rs12568784[T] w genie FLG-2 na ryzyko rozwoju astmy współistniejącej z AZS w 6 roku życia. W grupie dzieci chorych na 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. 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 genach HRNR lub FGL-2 z obecnością co najmniej jednej mutacji w genie FGL, co zwiększało swoistość i dodatnią wartość predykcyjną nawet do 100%. Autorka wykazała, że największe ryzyko rozwoju AZS i astmy współistniejącej z AZS dotyczyło dzieci, które były nosicielami obu czynników ryzyka, allelu ryzyka rs12568784[T] w genie 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. Wybrane wyniki przedstawione w publikacji nr 4 i 5 zaprezentowane na Kongresie Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Wiedniu zostały wyróżnione nagrodą za najlepszą pracę w ramach Kongresu.

Szósta praca cyklu ma charakter pracy przeglądowej, w której Habilitantka szczegółowo przedstawiła mechanizmy leżące u podstaw przeznaskórkowej sensytyzacji. Stwierdzana u chorych na AZS dysfunkcja bariery naskórkowej i związana z nią koncepcja przeznaskórkowego uczulenia jest jednym z rozważanych mechanizmów nabywania alergii na pokarm. Autorka przedstawiła wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych dowodzące, że defekt bariery naskórkowej, w tym zaburzenie przepuszczalności, ułatwia wnikanie i skórną 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. Omówiła znaczenie czynników genetycznych odpowiedzialnych za defekt bariery skórnej u chorych na AZS oraz wpływ czynników środowiskowych, które poprzez uszkodzenie bariery naskórkowej mogą sprzyjać przeznaskórkowemu uczuleniu. Ponadto omówiła znaczenie dysbiozy skóry oraz rolę uwalnianych z keratynocytów cytokin IL-33, TSLP, IL-25, które poprzez aktywację komórek dendrytycznych, komórek tucznych i limfocytów T do syntezy IL-4, IL-5, IL-13 mogą przyczyniać się do rozwoju alergii pokarmowej. Wartościowym fragmentem pracy jest przedstawienie miejscowych profilaktycznych i leczniczych interwencji w celu przywrócenia prawidłowego funkcjonowania bariery naskórkowej, prewencji AZS oraz alergii pokarmowej. W dalszej kolejności przedyskutowano rozbieżności w badaniach klinicznych oceniających skuteczność emolientów w profilaktyce pierwotnej i wtórnej schorzeń alergicznych. Publikacja ta ukazała się w renomowanym czasopiśmie z wysokim IF i jest ważnym, naukowym opracowaniem, powstałym w oparciu o przegląd ponad 250 pozycji literaturowych.

Na podstawie prac oryginalnych składających się na osiągnięcie naukowe Habilitantka sformułowała 7 wniosków:

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 1q13.5 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 przeczaskórkową 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.

Podsumowanie: Cykl prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe zebrany pod wspólnym tytułem „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry” jest merytorycznie spójny i spełnia wymogi stawiane samodzielnemu osiągnięciu naukowemu. Prace oryginalne cyklu poszerzają wiedzę na temat genetycznych uwarunkowań AZS oraz roli dysfunkcji bariery naskórkowej w promowaniu ogólnoustrojowego uczulenia i kolejnych manifestacji klinicznych atopii. W realizacji badań pomocne było deklarowane przez Habilitantkę doświadczenie w prowadzeniu badań genetycznych, projektowaniu i walidacji testów genetycznych opartych o metodę Real -Time PCR. Przeprowadzone po raz pierwszy w populacji polskich dzieci do 2 roku życia badania wykazały, że oprócz mutacji genu FLG warianty

genetyczne innych genów zlokalizowanych w regionie EDC takich jak FLG-2, HRNR, SPRR2B oraz polimorfizm rs7927894 w regionie chromosomowym 11q13.5 są istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju AZS. Niektóre wyniki uzyskane przez Habilitantkę są nowatorskie (np. wykazanie związku mutacji nonsensownej rs12568784 w genie FGL-2 z AZS w populacji europejskiej, analizy interakcji międzygenowych). Niezwykle cennym aspektem badań było wykazanie, że genotypowanie mutacji i wariantów genach regionu EDC u małych dzieci z objawami AZS wykazuje wysoką przydatność w prognozowaniu ryzyka rozwoju astmy w 6 roku życia. Należy podkreślić, że część wyników cyklu została zaprezentowana na kongresach międzynarodowych, za co Habilitantka otrzymała prestiżowe nagrody. Co ważne nadal prowadzona jest obserwacja badanej populacji dzieci oraz planowane są analizy innych genów wytypowanych jako związanych z AZS. Prace przeglądowe, w których omówiono innowacyjne metody terapii AZS oraz mechanizmy przeznaskórkowej sensytyzacji, stanowiące uzupełnienie prac oryginalnych oceniam również wysoko.

III. Ocena dorobku naukowego

Zgodnie z analizą bibliometryczną potwierdzoną przez Dział Bibliografii i Bibliometrii Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dorobek naukowy dr Anny Dębińskiej obejmuje 31 prac pełnotekstowych, 12 prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora, oraz 19 prac po uzyskaniu stopnia doktora o łącznym IF 56,159. Punktacja MNiSW:1266

Habilitantka jest 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

Po uzyskaniu stopnia doktora i wyłączeniu prac kontrybutorskich i cyklu prac zaliczanych do osiągnięcia naukowego dorobek naukowy obejmuje 13 prac (7 prac oryginalnych, 6 poglądowych) o łącznym IF 34,72 i punktacja MNiSW :691

Habilitantka jest pierwszym autorem w 1 pracy oryginalnej i 3 pracach poglądowych.

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).

Główne osiągnięcia naukowo-badawcze

Na szczególne podkreślenie zasługują zainteresowania naukowe Kandydatki obejmujące wiele aspektów chorób alergicznych

Obejmują następujące tematy:

1. Epidemiologia chorób alergicznych i astmy oskrzelowej u dzieci - protekcyjna rola czynników środowiskowych z uwzględnieniem interakcji gen-środowisko. Badania z aktywnym udziałem Habilitantki realizowane były w ramach ważnego międzynarodowego projektu - Wielodyscyplinarne

badanie w celu zidentyfikowania genetycznych, środowiskowych przyczyn astmy oskrzelowej w Europie, GABRIEL" Metodologia badania została omówiona w jednej publikacji a wyniki projektu Gabriel zostały przedstawione w 3 publikacjach których dr Anna Dębińska jest współautorem. W kolejnych 9 jest wymieniana jako autor w badaniach wielośrodkowych [prace kontrybutorskie, grupa Gabriel (1 publikacja po uzyskaniu stopnia dr. n. med.)

2. Rola receptorów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej schorzeń alergicznych-badania genetyczne polimorfizmów

Wyniki swoich badań Habilitantka przedstawiła w pracy oryginalnej natomiast rolę TLR w pracy przeglądowej. W obu publikacjach była pierwszym autorem.

3. Genetyczne modyfikacje receptora dla IL-4 i ich znaczenie w patogenezie schorzeń alergicznych - badanie ekspresji genu. W ramach projektu powstały 2 publikacje w czasopismach z IF, w których Habilitantka jest 2. autorem.

4. Znaczenie modyfikacji epigenetycznych w kształtowaniu podatności na rozwój chorób alergicznych u dzieci - badanie EWAS. 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." Wyniki przedstawiono w 3 publikacjach, w których Habilitantka jest 2. lub kolejnym autorem.

5. Przydatność badań PCR w diagnostyce atypowych zakażeń układu oddechowego i rola tych zakażeń w wyzwalaniu astmy wczesnodziecięcej. Wyniki badań zostały przedstawione w ramach wystąpienie ustnego na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc w Wiedniu.

6. Dwa projekty z udziałem Habilitantki są w trakcie realizacji: Endotypy astmy dziecięcej: I. Rola alarmin (IL-33, TSLP) oraz polimorfizmów w obrębie genów dla tych cytokin jako biomarkerów astmy oskrzelowej u dzieci. II. Rola cytokin TSLP i IL-1 β w rozwoju chorób alergicznych u dzieci ze szczegółowo zdefiniowanym profilem atopii.

Habilitantka uczestniczyła w 3 projektach badawczych finansowanych przez Unię Europejską:

I. 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 **II.** 6 Ramowy Program Unii Europejskiej: 2007-2009 - Forum for Allergy Prevention **FORALLVENT**- 6PR UE, udział jako wykonawca **III.** 7 Program Ramowy: 2 WAYS - Communicating Life Science Research (koordynator: Europejskie stowarzyszenie wydarzeń naukowych z siedzibą w Wiedniu) - udział jako wykonawca, ekspert.

Współpracowała z Instytutem Zootechniki w Balicach oraz Zakładem Medycyny Innowacyjnej i Eksperymentalnej Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie 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. W 2022 roku uczestniczyła 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, który będzie zrealizowany we współpracy z Laboratorium Genetyki i Epigenetyki Chorób Człowieka Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk.

Habilitantka była kierownikiem 4 grantów oraz wykonawcą w 2 projektach uczelnianych.

Dr n. med. Anna Dębińska odbyła liczne staże, kursy, szkolenia w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych.

IV. Działalność dydaktyczna

Dr Anna Dębińska jest doświadczonym dydaktykiem. Prowadzi zajęcia kliniczne, seminaria, wykłady ze studentami III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz English Division z propedeutyki pediatrii, pediatrii i alergologii. Była opiekunem studentów polskich oraz English Division w trakcie praktyk wakacyjnych w Klinice Alergologii Dziecięcej. Jest autorem rozdziału „Atopowe zapalenie skóry” w monografii „Postępy w pediatrii - wybrane zagadnienia” pod redakcją Prof. Alicji Chybickiej - monografia aktualnie jest przygotowywana do druku przez wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Od 2021 roku pełni funkcję adiunkta dydaktycznego Kliniki ds. English Division. Od 2018 jest Członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Pediatria. Była wykładownicą na konferencjach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Zjeździe Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej. Przygotowała i prowadziła w latach 2018-2021 wykłady w ramach kursu podsumowującego do specjalizacji z pediatrii oraz w dziedzinie pielęgniarstwa pediatrycznego (2012 r, 2017 r).

V. Działalność organizacyjna

Kandydatka posiada doświadczenia w organizacji konferencji i warsztatów międzynarodowych. W czasie studiów była założycielem Koła Naukowego Alergologii i Immunologii Klinicznej przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Przed uzyskaniem stopnia dr. n. med Anna Dębińska uczestniczyła w organizacji 3 warsztatów międzynarodowych w ramach projektu GABRIEL: 1. 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, 2. GABRIEL Environmental studies conference - Kraków, luty 2007, 3. GABRIEL International Tutorial Workshop: Introduction to statistical methods, Wrocław, 25-27.06.2008 oraz konferencji międzynarodowej FORALLVENT International Symposium: „The hygiene hypothesis new insights into allergic and autoimmune diseases”, Wrocław, 22.01.2009.

Na podkreślenie zasługuje uczestnictwo w organizacji oraz nadzorowanie pracy Laboratorium Genetycznego I Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

VI. Popularyzacja nauki

Habilitantka uczestniczyła w przygotowaniu i prowadzeniu wykładów w ramach Dni Profilaktyki Astmy i Alergii- Projekt „Astmie i alergii stop”- projektu realizowanego we współpracy z Urzędem Miejskim Wrocławia. Przygotowała stronę internetową i broszury informacyjne „The FORALLEVENT PROJECT”. Na swoim koncie ma publikacje o tematyce alergologicznej w Gazecie Uczelnianej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Była w Komitecie Organizacyjnym Konferencji „UMW Zielona Uczelnia w zielonym mieście” 17.03.2023., organizowanej przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu przy współpracy z UI Green Metric, poświęconej rozpowszechnienie aktualnej wiedzy na temat wpływu środowiska na ludzkie zdrowie i życie.

Habilitantka jest laureatką nagród za najlepszą pracę prezentowanych na kongresach międzynarodowych (Kongres Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej- w 2014 r (Kopenhaga), 2015 r (Barcelona), 2016 r (Wiedeń) oraz na terenie Uczelni- za bardzo dobre wyniki w nauce, wzorowe wypełnianie obowiązków studenta i nienaganną postawę etyczną w 2003 r, oraz indywidualnej nagrody II stopnia za rozprawę doktorską.


Uczestniczyła w licznych szkoleniach w ramach realizowanych projektów międzynarodowych oraz krajowych dotyczących m.in. sposobów pozyskiwania środków finansowych na prace naukowo-badawcze w ramach Programów Ramowych Unii Europejskiej. Habilitantka posiada doświadczenie w prowadzeniu badań genetycznych, projektowaniu i walidacji testów genetycznych opartych o metodę Real-Time PCR.

Dr n. med. Anna Dębińska jest członkiem Polskiego Towarzystwo Alergologicznego, Polskiego Towarzystwo Farmakoekonomicznego oraz European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). Habilitantka jest doświadczonym klinicystą, pediatrą i alergologiem.

Główny nurt zainteresowań naukowych Habilitantki koncentruje się na genetycznych uwarunkowaniach chorób atopowych, szczególności AZS w odniesieniu do ujawniania kolejnych objawów klinicznych chorób atopowych. Badania prowadzone przez Habilitantkę stanowią cenny wkład w poznanie wielu aspektów patogenezy AZS oraz mogą być przesłanką do dalszych badań w celu ustalenia potencjalnej przydatności genotypowania w AZS do oceny ryzyka astmy oraz opracowania skutecznych metod prewencji w celu zahamowania „marszu alergicznego”. Zaangażowanie w aktualnie realizowane projekty badawcze przemawiają za możliwym dalszym rozwojem naukowym dr n. med. Anny Dębińskiej. Dotychczasowa działalność organizacyjna, dydaktyczna i popularyzująca naukę Habilitantki zasługuje na uznanie.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dokumentacja, dorobek naukowy, cykl artykułów naukowych zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe zatytułowany „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry”, osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne spełniają ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (w art. 219 ust, 1pkt 2 i3 z dnia 20 lipca 2018). Prawo o szkolnictwie wyższym

i nauce (Dz.U.z 2023r.poz.742). W związku z moją pozytywną opinią wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr n.med. Anny Dębińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.



Profesor SUM
badawczo-dydaktyczny
Katedry i Kliniki Pediatrii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Edyta Machura