

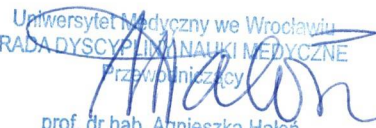
064/100036

INSTYTUT GRUŹLICY I CHOROÓB PŁUC
Oddział Terenowy w Rabce-Zdrój
Zakład Fizjopatologii Układu Oddechowego
PRACOWNIA FIZJOLOGII I PATOLOGII
34-700 Rabka-Zdrój, ul. Profesora Rudnika 3B
tel. 18 26 76 060 wew. 253
000000018616 15 063

| | |
|--|------------|
| Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE | |
| wpl. dnia | 09-05-2024 |
| L. dz. RN-BM/ | 768 |

Rabka-Zdrój, 28.04.2024r.

VIDI'

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Halon

**Ocena dorobku naukowego, szczególnego osiągnięcia oraz pracy organizacyjno-
dydaktycznej dr n. med. Anny Dębińskiej w procesie kwalifikacyjnym do stopnia
naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych**

Oceny dokonałem w oparciu o następujące dokumenty dostarczone przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

1. Autoreferat,
2. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny,
3. Analiza bibliometryczna publikacji naukowych dokonana przez Bibliotekę Główną, Dział Bibliografii i Bibliometrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

1. Dane ogólne:

Dr n. med. Anna Dębińska jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, dyplom lekarza z wyróżnieniem za bardzo dobre wyniki w nauce uzyskała w 2003 roku. Po ukończeniu stażu podyplomowego w latach 2004 – 2008 pracowała w ramach studiów doktoranckich w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, gdzie w latach 2008 – 2012 została zatrudniona na stanowisku asystenta a od 2012 roku na stanowisku adiunkta. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2011 roku na podstawie rozprawy pt. „*Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią.*”, a praca została wyróżniona Nagrodą JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Dr n.med. Anna Dębińska od początku swej aktywności naukowej rozwija swoje zainteresowania zarówno poprzez pracę w macierzystej jednostce jak i udział w badaniach i projektach naukowych o różnym charakterze i zasięgu, zarówno krajowych jak i międzynarodowych. Jako kierownik grantu lub wykonawca uczestniczyła w projektach sześciu badań własnych uczelni. W ramach współpracy z jednostkami krajowymi uczestniczyła jako

współbadacz w realizacji projektu: 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.". W tym zakresie współpracowała z Instytutem Zootechniki w Balicach oraz Zakładem Medycyny Innowacyjnej i Eksperymentalnej Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie. Ponadto 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 (ID: 568394 Nr rej.: 2022/47/B/NZ7/00167). Projekt ten jest realizowany we współpracy z Laboratorium Genetyki i Epigenetyki Chorób Człowieka (LGECC) Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk.

Habilitantka odbyła liczne staże/kursy w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych, m.in.: 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", National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania 2008; warsztaty doskonalące w ramach Guide Course (Graduate School for Drug Exploration) Analyses of genome wide association data and gene-environment interactions, Groningen, Holland, 2009. Brała również 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.

Za swą działalność naukową otrzymała liczne nagrody: 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 EAACI w Kopenhadze 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 EAACI w Barcelonie "Chromosome 11q 13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in Polish children population.", 2016 - Nagroda za najlepszą pracę w ramach Kongresu EAACI w Wiedniu "Genetic variants the

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

Dr n.med. Anna Dębińska jest także członkiem towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego oraz European Society of Allergology and Clinical Immunology (EAACI).

Jako lekarz doskonali swoje umiejętności zawodowe, uzyskując kolejno tytuł specjalisty pediatrii (2012 r.) i specjalisty alergologii (2016 r.), będąc zatrudnioną w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu kolejno na stanowiskach młodszego asystenta, starszego asystenta, starszego lekarza. Obok działalności naukowej jest także praktykującym lekarzem pediatrą i alergologiem, pracując z pacjentami w ramach szpitalnej i ambulatoryjnej opieki pediatrycznej i alergologicznej. Uczestniczyła w organizacji i obecnie nadzoruje pracę Laboratorium Genetycznego I Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

2. Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy kandydatki składa się łącznie 31 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, 12 prac przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, 19 prac po uzyskaniu stopnia doktora. Łączna wartość Impact Factor (IF) wszystkich publikacji wynosi 180,035, IF bez prac kontrybutorskich 60,799. Suma punktów MNiSzW za publikacje naukowe w czasopismach wynosi 1358,0 pkt. Po wyodrębnieniu prac wykazanych jako osiągnięcie naukowe, IF bez prac kontrybutorskich ma wartość 39,402, MNiSzW 783,0. Ponadto kandydatka jest autorem 20 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz autorką 9 publikacji z udziału w badaniach wielośrodkowych (prace kontrybutorskie) o łącznym IF- 119,236 pkt.

Liczba cytowań (Web of Science): 180, liczba cytowań bez autocytań (Web of Science): 169, Indeks Hirscha (Web of Science): 7. Liczba cytowań z pracami kontrybutorskimi 1845,0 Indeks Hirscha 12.

Działalność naukową habilitantka rozpoczęła już w okresie studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich, w ramach Koła Naukowego Alergologii i Immunologii Klinicznej (przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu). W tym okresie brała udział w badaniach mechanizmów immunologicznych schorzeń alergicznych, oceny wskaźników aktywności

zapalenia alergicznego oraz współwystępowania schorzeń atopowych oraz nadwrażliwości na aspirynę. Po stażu podyplomowym, w latach 2004-2008 działalność naukową prowadziła w ramach studiów doktoranckich w I Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, co znalazło podsumowanie w pracy doktorskiej pt. „Polimorfizmy w obrębie Toll-like receptorów i receptora CD14 u dzieci obciążonych atopią”. Jej aktywność naukowa w tym okresie zaowocowała również pełnotekstowymi publikacjami i doniesieniami zjazdowymi zarówno na konferencjach krajowych, jak i międzynarodowych. W okresie studiów doktoranckich prowadziła również analizy farmakoekonomiczne dotyczące kosztów leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej. Ich wyniki przedstawione w publikacji w *Pediatric Polish* zostały praktycznie wykorzystane do określenia kosztów długoterminowych powikłań zakażenia RSV w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowanego w ramach ministerialnego programu lekowego preparatu (Synagis®).

Kandydatka w swoim dotychczasowym dorobku naukowym wyodrębniła następujące główne obszary działalności naukowej (poza badaniami dotyczącymi osiągnięcia naukowego):

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

Badania zrealizowane w ramach tego tematu były realizowane w ramach dużego, międzynarodowego projektu pt. „Wielodyscyplinarne badanie w celu zidentyfikowania genetycznych środowiskowych przyczyn astmy oskrzelowej w Europie, GABRIEL” finansowanego z 6 Programu Ramowego Unii Europejskiej. Badania objęły 103219 dzieci w wybranych krajach w wieku od 6 do 12 lat (w tym 23331 dzieci w Polsce) mieszkających na wsiach i w małych miasteczkach. 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. Wieloetapowe, złożone metodologicznie i wieloletnie badania zaowocowały oryginalnymi pracami o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym, w tym

m.in.: Ege M, Mayer M, Normand AC, Gemmeit 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.). Opublikowane prace pozwoliły na wykazanie, iż atopia, alergiczny nieżyt nosa oraz astma oskrzelowa występują rzadziej u dzieci eksponowanych na środowisko gospodarstwa wiejskiego w porównaniu do dzieci ze środowiska miejskiego. Analiza wpływu wczesnej (od okresu ciąży do 3 roku życia dziecka) ekspozycji na poszczególne czynniki środowiska wiejskiego wykazała również 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. 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 GWAS w populacji GABRIEL, pozwoliły również na zidentyfikowanie odrębnych, niepokrywających się genów warunkujących 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. 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. W ramach projektu GABRIEL potwierdzono także 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. Wykazano także, że częstość występowania wszystkich fenotypów świszczącego oddechu była mniejsza u dzieci mieszkających w gospodarstwie rolnym, efekt był niezależny od współwystępowania atopii. Badania w których zaangażowana była habilitantka wykazały również, 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. Ciekawym i nowatorskim podejściem była również koncepcja badania motywacji do wzięcia udziału w badaniu, stopnia rozumienia na czym polegają badania i do czego służą. wśród dzieci biorących udział w projekcie GABRIEL.

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

Koncepcja badań opierała się na założeniach, udokumentowanej epidemiologicznie, hipotezy higienicznej dowodzącej, że zmiany w ekspozycji na czynniki mikrobiologiczne we wczesnym okresie życia są jedną z głównych przyczyn rozwoju chorób alergicznych. 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 alergicznych oraz fakt, że receptory kodowane przez badane geny mogą tworzyć funkcjonalne sieci heterodimerów i są zaangażowane we wspólne szlaki sygnałowe wrodzonej odpowiedzi immunologicznej.

3. Genetyczne modyfikacje receptora dla IL-4 i ich znaczenie w patogenezie schorzeń alergicznych - 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 alergicznych. Podjęto próbę potwierdzenia funkcjonalnego znaczenia trzech różnych polimorfizmów typu SNP: IS0V, Q551R oraz C-3223T poprzez ocenę zależności pomiędzy genotypem o udowodnionym związku z fenotypem atopowym a ekspresją IL-4R. Nie odnotowano statystycznie istotnego związku pomiędzy genotypem dla najważniejszych SNP JL4RA a profilem ekspresji, jednak zaobserwowano pewien trend dla polimorfizmów JSOV 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. Uzyskane wyniki wskazują kierunek dalszych badań nad regulacją ekspresji IL-4R, która niewątpliwie jest procesem znacznie bardziej złożonym.

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

Badania te są istotne dla poznania patogenezы chorób alergicznych i dostarczają nowych danych uzasadniających teorię tzw. programowania rozwojowego wskazującej na okres prenatalny jako kluczowy dla ukierunkowania rozwoju układu immunologicznego. W tym zakresie oceniono profil uczulenia IgE zależnego oraz częstość występowania fenotypów alergicznych w grupie 200 kobiet ciężarnych wraz z analizą wpływu ciąży na przebieg chorób alergicznych, potwierdzając, że u blisko połowy z nich występuje uczulenie na co najmniej jeden alergen, najczęściej na alergeny pyłków. 40,5% kobiet miało rozpoznaną co najmniej jedną chorobę alergiczną, a w trakcie ciąży przebieg tych chorób pogorszył się u 28% badanych (głównie w przypadku atopowego zapalenia skóry). Dokonano również oceny profilu metylacji DNA i ekspresji wybranych genów w odniesieniu do atopii matki i diety w czasie ciąży poprzez analizę metylacji DNA całego genomu została przeprowadzoną w kohorcie 96 par matka-dziecko (krew pępowinowa) z wykorzystaniem micromacierzy Infinium MethylationEPIC. 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. Dodatkowo 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). 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.

5. 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. Badania przeprowadzono w grupie 73 dzieci, z czego 20%, stanowili chorzy na astmę 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.

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

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 stężenie 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.

7. Rola cytokin TSLP i IL-18 w rozwoju chorób alergicznych u dzieci ze szczegółowo zdefiniowanym profilem atopii – projekt w trakcie realizacji

W 2022 roku autorka zainicjowała badanie roli przesnaskórkowej 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 w surowicy z uwzględnieniem uwarunkowań genetycznych i środowiskowych. Analiza stężeń cytokin TSLP i IL-1 oraz wybranych

polimorfizmów w obrębie genów kodujących te cytokiny i ich receptory w ściśle zdefiniowanej populacji pozwoli na określenie ich roli w procesie przelnaskórkowej 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

3. Ocena cyklu prac wskazanych przez Habilitantkę jako osiągnięcie pt: „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry jako czynnik prognostyczny rozwoju schorzeń alergicznych”

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie przez habilitantkę składa się cykl spójnych tematycznie 6 prac twórczych (IF:21,397, punktacja MEiN:575.0). 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: **Dębińska Anna**, Danielewicz Hanna, Drabik-Chamerska Anna, Kalita Danuta, Boznański Andrzej: *Filaggrin loss-of-Junction 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. W badaniu 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, a zgodnie z wiedzą autorki było to pierwsze badanie asocjacyjne oceniające w/w związek u dzieci poniżej 2 roku życia w populacji polskiej. Przeprowadzone badanie wykazało, że obecność co najmniej jednej z badanych mutacji w obrębie genu FLG wiąże się z istotnie częstszym występowaniem AZS u dzieci, stanowiąc 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. W kolejnej pracy: **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/jcml0112506, będącej przeglądem literatury, autorka omówiła najnowsze, innowacyjne metody leczenia AZS ukierunkowane na naprawę funkcji bariery naskórkowej poprzez regulację ekspresji białek strukturalnych takich jak FLG. W artykule szczegółowo omówiono także 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 oparte na terapii genetycznej, miejscowej aplikacji monomerów FLG czy jej bezpośrednich metabolitów, które choć bardzo obiecujące nadal stanowią znaczne wyzwanie praktyczne. Celem kolejnej pracy: **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 Alergologii, 2020, vol. 37, nr 1, s. 103-110, DOI:10.5114/ada.2020.93388, 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. W omawianej pracy potwierdzono związek polimorfizmu rs7927894 z występowaniem AZS, nie obserwowano natomiast wpływu na stopień ciężkości choroby. Wyniki badania stanowiły również zachętę do przygotowania publikacji dotyczącej 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. Kolejne dwie prace przedstawione przez kandydatkę dotyczą polimorfizmów w obrębie genów zlokalizowanych, podobnie jak gen FLG, w regionie kompleksu różnicowania naskórka (EDC) na chromosomie 1q21. W pracy **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 Alergologii, 2022, vol. 39, nr 5, s. 965-971, DOI:10.5114/ada.2022.113145, 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. 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, nieco słabszy tren obserwowano w analizach dla całej populacji. W odniesieniu do pozostałych fenotypów alergicznych, nie wykazano statystycznie istotnej korelacji pomiędzy polimorfizmem rs6693927[A] a częstością występowania alergicznego nieżyty 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. Kolejna praca: **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, 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. 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. 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. 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. Cykl publikacyjny zamyka praca pogładowa podsumowująca zagadnienia złożonych zależności pomiędzy dysfunkcją bariery naskórkowej obserwowaną u chorych z atopowym zapaleniem skóry, procesem przelnaskórkowej sensytyzacji a rozwojem alergii pokarmowej, która podobnie jak AZS należy do chorób rozpoczynających marsz alergiczny: **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/nul5051070. Wyniki badań własnych autorki, przedstawione w publikacjach wchodzących w skład przedłożonego do oceny cyklu, stanowią cenny wkład w badania dotyczące patogenezy 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. 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.

4. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz współpracy międzynarodowej

Dr n.med. Anna Dębińska od początku swojej pracy zawodowej i naukowej tj. od roku 2003 roku jest związana z Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od 2005 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne (zajęcia kliniczne, seminaria, wykłady) ze studentami III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz English Division z propedeutyki pediatrii, pediatrii i alergologii. Była również opiekunem studentów polskich oraz English

Division w trakcie praktyk wakacyjnych w Klinice Alergologii Dziecięcej. Od 2021 roku pełni funkcję adiunkta dydaktycznego Kliniki ds. English Division. W 2018 roku otrzymała akt powołania na Członka Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Pediatria.

Prowadzi również wykłady w ramach kursu podsumowującego do specjalizacji z pediatrii a także na kursach w dziedzinie pielęgniarstwa pediatrycznego.

Brała udział w organizacji m.in. : GABRIEL International Tutorial Workshop,,A multidisciplinary study to identify the genetic and environmental causes of asthma in the European Community", Wrocław 2006. a także GABRIEL Environmental studies conference - Kraków 2007, GABRIEL International Tutorial Workshop: Introduction to statistical methods, Wrocław, 2008. Była także zaangażowana w organizacji konferencji międzynarodowej: FORALLVENT International Symposium: „The hygiene hypothesis new insights into allergic and autoimmune diseases", Wrocław, 22.01.2009. (członek komitetu organizacyjnego, w tym organizacja przekazu medialnego).

W ramach współpracy międzynarodowej habilitantka uczestniczyła w realizacji projektów badawczych finansowanych przez Unię Europejską: 1. 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. Równocześnie realizowany był grant Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB M-10). 2. 6 Ramowy Program Unii Europejskiej: 2007-2009 - Forum for Allergy Prevention FORALLVENT- 6PR UE, udział jako wykonawca, równoczesna realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB M-13). 3. 6 Ramowy Program Unii Europejskiej: 2007-2009 - Forum for Allergy Prevention FORALLVENT- 6PR UE, udział jako wykonawca. Równoczesna realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB M-13). 4. 7 Program Ramowy: 2 WAYS - Communicating Life Science Research - udział jako wykonawca, ekspert.

Podsumowanie

Reasumując chciałbym podkreślić, iż wysoko oceniam osiągnięcia naukowe dr n.med. Anny Dębińskiej, są one spójne i wnoszące istotny wkład w rozwój wiedzy z zakresu patomechanizmu chorób alergicznych. Podobnie oceniam cykl publikacji wskazany jako

osiągnięcie pt.: „*Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry jako czynnik prognostyczny rozwoju chorób alergicznych*”, a także jej pracę dydaktyczną i organizacyjną.

Dr n.med. Anna Dębińska spełnia w mojej opinii wszystkie warunki wymagane do nadania jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Dr hab.n.med. Zbigniew Doniec

2053010
dr hab. n. med. Zbigniew Doniec
specjalista pediatria
specjalista chorób płuc dzieci
alergolog