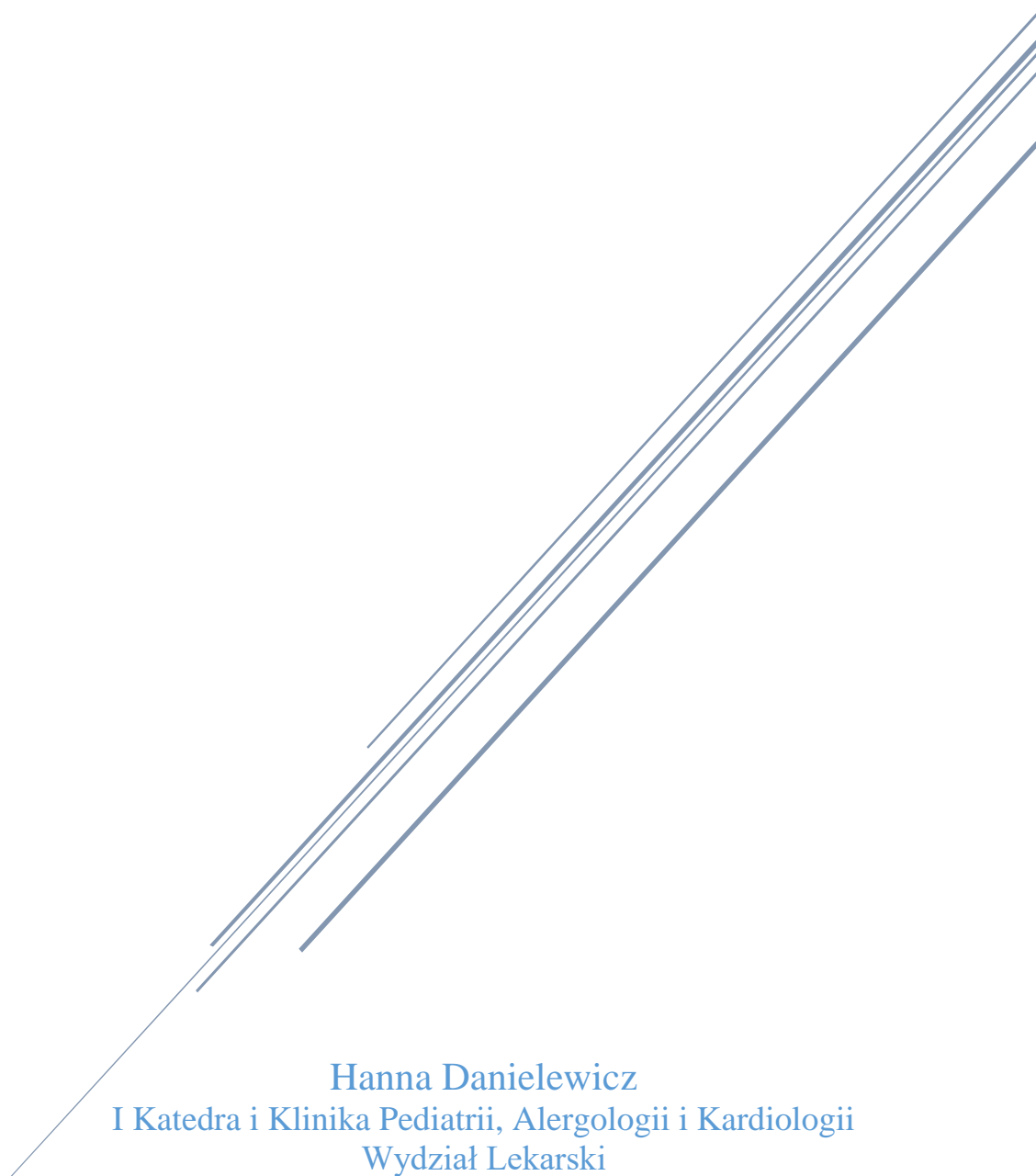


ZAŁĄCZNIK 3.

Autoreferat



Hanna Danielewicz
I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

1. Imię i nazwisko

Hanna Danielewicz

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

Dyplomy:

1999 – dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2005 – dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny – alergologii. Tytuł rozprawy doktorskiej: Polimorfizm w obrębie promotora genu dla łańcucha alfa receptora IL-4 u dzieci obciążonych atopią. Grant KBN: 3POE09825 Promotor prof. dr hab. Andrzej Boznański

Specjalizacje:

2007 - uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie pediatrii

2013– uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie alergologii

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

2001 - 2005 szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury w Klinice Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Akademii Medycznej im. Piastów śląskich we Wrocławiu

2006 - 2008 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

2008 – do chwili obecnej zatrudnienie na stanowisku adiunkta w I Katedrze i Klinice Pediatrii, alergologii i Kardiologii, Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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, jaki 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.

Rozprawę habilitacyjną stanowi cykl powiązanych tematycznie 6 publikacji naukowych, w których jestem pierwszym autorem, przedstawiany, jako osiągnięcie naukowe pt. **Ocena interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w uwarunkowaniu chorób alergicznych u dzieci.**

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Hanna Danielewicz**, Anna Dębińska, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. ***IL-4RA gene expression in PBMC with regard to place of living and atopy status.*** Adv.Clin.Exp.Med. 2018 Vol.27 no.2 s.173-177, ryc., tab., bibliogr. 31 poz., summ. DOI: 10.17219/acem/67787

IF 1,227

Pkt. MNiSW:15

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i plan badań, opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowanie warunków reakcji w celu optymalizacji; kierowaniu nad realizacją projektu, pozyskaniu danych – rekrutacja, nadzór nad procesem pobierania krwi, przygotowaniu planu analizy, wykonaniu analiz i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu przeglądu literatury, przygotowanie publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

- 2. Hanna Danielewicz, Anna Dębińska, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. *IL4RA gene expression in relation to I50V, Q551R and C-3223T polymorphisms*. Adv.Clin.Exp.Med. 2021 Vol.30 no.1 s.17-22, ryc., tab., bibliogr. 26 poz., summ. DOI: 10.17219/acem/127031**

IF 1,727

Pkt. MEiN 70

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i planu badań, opracowaniu metodyki badania, w tym dostosowanie warunków reakcji w celu optymalizacji; kierowaniu realizacją projektu, pozyskaniu danych – rekrutacja, nadzór nad procesem pobierania krwi, przygotowaniu planu analizy, wykonaniu analiz i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu przeglądu literatury, przygotowanie publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

- 3. Hanna Danielewicz, Grzegorz Myszczyzyn, Anna Dębińska, Anna Myszkal, Andrzej Boznański, Lidia Hirnle. *Diet in pregnancy - more than food*. Eur.J.Pediatr. 2017 Vol.176 no.12 s.1573-1579, tab., bibliogr. 40 poz., summ. DOI: 10.1007/s00431-017-3026-5**

IF 2,242

Pkt. MNiSW 30,00

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i planu przeglądu literatury, opracowaniu metodyki badania, przygotowaniu przeglądu literatury z wyborem konkretnych prac, przygotowanie publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

- 4. Hanna Danielewicz, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyzyn, Anna Myszkal, Lidia Hirnle, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. *Sensitisation patterns and allergy outcomes in pregnant women living in the urban area*. Allergy Asthma Clin.Immunol. 2021 Vol.17 art.46 [10 s.], ryc., tab., bibliogr. 49 poz., summ. DOI: 10.1186/s13223-021-00547-0**

IF 3,406

Pkt. MEiN 70

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i planu badań, opracowaniu metodyki badania, pozyskaniu środków finansowych na realizację projektu, kierowaniu nad realizacją projektu, pozyskaniu danych – spotkania informacyjne w szkołach rodzenia,

rekrutacja, nadzór nad procesem pobierania krwi pępowinowej, planie analizy, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu przeglądu literatury, przygotowaniu publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

- 5. Hanna Danielewicz, Artur Gurgul, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyżyn, Tomasz Szmatoła, Anna Myszkal, Igor Jasielczuk, Anna Drabik-Chamerska, Lidia Hirnle, Andrzej Boznański. *Maternal atopy and offspring epigenome-wide methylation signature*. Epigenetics 2021 Vol.16 no.6 s.629-641, ryc., tab., bibliogr. 80 poz., summ. DOI: 10.1080/15592294.2020.1814504**

IF 4,584

Pkt. MEiN 100

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i planu badań, opracowaniu metodyki badania, pozyskaniu środków finansowych na realizację projektu, kierowaniu nad realizacją projektu, pozyskaniu danych – spotkania informacyjne w szkołach rodzenia, rekrutacja, nadzór nad procesem pobierania krwi pępowinowej, planie analizy, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu przeglądu literatury, przygotowaniu publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

- 6. Hanna Danielewicz, Artur Gurgul, Anna Dębińska, Grzegorz Myszczyżyn, Tomasz Szmatoła, Anna Myszkal, Igor Jasielczuk, Anna Drabik-Chamerska, Lidia Hirnle, Andrzej Boznański. *Pet ownership in pregnancy and methylation pattern in cord blood*. Genes Immun. 2021 Oct 12:1–8. doi: 10.1038/s41435-021-00151-7. Epub ahead of print.**

IF 2,676

Pkt. MEiN 100

Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji i planu badań, opracowaniu metodyki badania, pozyskaniu środków finansowych na realizację projektu, kierowaniu realizacją projektu, pozyskaniu danych – spotkania informacyjne w szkołach rodzenia, rekrutacja, nadzór nad procesem pobierania krwi pępowinowej, planie analizy, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu przeglądu literatury, przygotowaniu publikacji, odpowiedzi na uwagi recenzentów, ustaleniu wniosków końcowych.

Sumaryczyny IF cyklu: 15,862

Pkt. MNiSW/MEiN: 385,0

Do roku 2018 45,0

Od roku 2019 385,0

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

Na całym świecie choroby alergiczne stanowią narastający problem, który dotyka szczególnie społeczeństwa zachodnie. Najwyższe wskaźniki obserwuje się na obszarach uprzemysłowionych, wśród dzieci oraz młodych dorosłych.(1)

Obserwowany znaczący wzrost występowania chorób alergicznych związany jest silnie z wpływem środowiska. Alergie mają niewątpliwe podłoże genetyczne, czego dowodzą m.in. wyniki uzyskane w badaniach bliźniąt. Jednak dopiero interakcja obu czynników - genów ze środowiskiem, jest podłożem zmian fenotypowych w układzie immunologicznym, które odpowiadają za rozwój reakcji alergicznej.(2)

Pierwszą część cyklu stanowią prace opisujące poziom ekspresji i genotypy dla jednego z kluczowych genów w procesach alergicznych – podjednostki alfa receptora dla IL4 (IL4R). Gen dla IL4R jest jednym z wielu genów, związanych z procesem indukcji uczulenia IgE zależnego oraz zapalenia alergicznego, dla którego potwierdzono związek z występowaniem alergii i astmy w licznych publikacjach. (OMIM - <https://omim.org/entry/147781#1>). Dodatkowo w ostatnich latach wykorzystano tą wiedzę w farmakoterapii astmy i atopowego zapalenia skóry, gdzie antagonistą IL4R jest używany jako lek biologiczny.(3)(4) W publikacjach nr 1 i 2 przedstawiono wyniki porównania poziomu ekspresji IL4RA u dzieci alergicznych w zależności od miejsca zamieszkania i genotypu dla trzech różnych polimorfizmów typu SNP: I50V, Q551R oraz C-3223T. Celem badań była ocena zależności pomiędzy genotypem IL4RA, dla którego udowodniono związek z fenotypem alergicznym, a ekspresją, co stanowić może potwierdzenie funkcjonalnego znaczenia polimorfizmów.

Równocześnie ocena poziomu ekspresji w odniesieniu do ekspozycji na środowisko wiejskie, pozwoliła na zbadanie interakcji gen-środowisko.

Wykonanie badań wymagało opracowania metodyki z dostosowaniem primerów i warunków reakcji typu real-time PCR. Do badania zakwalifikowano stosunkowo niewielką grupę dzieci, podobnie jak w innych badaniach tego typu. Jako źródło RNA wykorzystano komórki jednojądrzaste krwi obwodowej PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells), biorąc pod uwagę znaczący udział limfocytów jako komórek efektorowych IL4R. W pierwszej części oceniano poziom ekspresji IL4RA w odniesieniu do miejsca zamieszkania. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic, jednak obserwowano trend dla pacjentów atopowych zamieszkujących w środowisku wiejskim do niższego poziomu ekspresji, w porównaniu do pacjentów atopowych mieszkających w mieście. Ze względu na brak istotnych różnic, w kolejnym projekcie zbadano związek pomiędzy genotypem dla najważniejszych SNP IL4RA, a poziomem ekspresji, również wykazują pewien trend, bez statystycznie istotnych różnic.

Wyniki badań wskazują na możliwy związek ekspresji IL4RA związany zarówno ze specyficznym genotypem jak i zamieszkaniem w środowisku wiejskim, jednak regulacja ekspresji IL4RA jest procesem bardziej złożonym, prawdopodobnie dynamicznym i wymaga dalszych badań. W literaturze jest bardzo niewiele prac poświęconych temu zagadnieniu, mimo praktycznego zastosowania antagonistów IL4R w terapii. Prace stanowią kontynuację wcześniejszych badań własnych dotyczących genetyki IL4R (praca doktorska i publikacje z nią związane).

Kolejne publikacje (3, 4, 5, 6) stanowią dużo szerszą ocenę oddziaływań środowiskowych w odniesieniu do ekspresji genów, co stanowi podstawę interakcji gen-środowisko. Głównym mediatorem tego rodzaju interakcji są modyfikacje epigenetyczne, w tym metylacja DNA, która jest najważniejszym mechanizmem odpowiedzialnym za regulację ekspresji genów i podlega wpływom środowiskowym.(5) Wiele badań wykazało, że zidentyfikowane różnice metylacji DNA mogą stanowić potencjalny predyktor chorób alergicznych i obecne są jeszcze przed wystąpieniem objawów choroby, część z nich już w pierwszych dniach życia.(6) Wyniki badań epidemiologicznych w sposób jednoznaczny wskazują na okres prenatalny jako kluczowy dla tzw. programowania rozwojowego.(7) Zmiany zachodzące w tym okresie niekiedy w sposób trwały ukierunkowują organizm w stronę zdrowia lub choroby.

Jednym z czynników, który definiuje środowisko wewnątrzmaciczne jest atopia matki z charakterystycznym dla tego stanu oddziaływaniem komórek i cytokin.(8)

Badania zrealizowałam dzięki finansowaniu z grantu NCN (Opus 9), którego byłam kierownikiem, we współpracy z ośrodkiem posiadającym doświadczenie w wykonywaniu i analizie badań na mikromacierzach – Zakład Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie oraz Instytut Zootechniki w Balicach. Do badania włączono 200 kobiet w trzecim trymestrze ciąży, bez dodatkowych obciążeń metabolicznych typu otyłość, cukrzyca czy nadciśnienie, zamieszkujących w aglomeracji Wrocławia, nienarażonych na dym tytoniowy. Taka preselekcja pozwoliła na stworzenie jednorodnej grupy z możliwą oceną jednostkowych czynników takich jak dieta i status atopii matki na metylacje DNA dziecka.

W pracy nr 3 dokonano przeglądu literatury w zakresie diety w czasie ciąży, wymagań suplementacyjnych oraz wpływu na proces programowania rozwojowego.(9)(10) Podkreślono prewencyjny charakter odpowiedniej diety w ciąży w odniesieniu do wielu chorób, efekt epigenetyczny związany z pewnymi składnikami diety jak również konsekwencje wielopokoleniowe nieprawidłowości dietetycznych, które taki efekt wywierają. Porównano konsensusy różnych towarzystw naukowych dotyczący diety w ciąży. Praca stanowi podsumowanie współczesnej wiedzy w tym temacie.

Publikacja nr 4 stanowi opis profilu uczuleń i przebieg choroby alergicznej w grupie 200 kobiet ciężarnych włączonych do badania. W większości przypadków alergię w ciąży występują już w okresie prekonceptyjnym, jednak zmiana profilu limfocytów z Th1 do Th2 towarzysząca fizjologicznej ciąży, może powodować zwiększona podatność na wystąpienie nowych uczuleń. Dotychczas nie jest dobrze poznana zarówno skala zjawiska jak i trwałość obserwowanych reakcji.(11)

Celem badania była ocena specyfiki okresu ciąży, występowania uczulenia IgE zależnego oraz różnych fenotypów alergicznych, z oceną wpływu ciąży na przebieg chorób. Badanie IgE specyficznych wykonano z wykorzystaniem paneli diagnostycznych POYCHECK, dla 20 alergenów wziewnych i pokarmowych. Ocenę fenotypów alergicznych wykonano przy pomocy badania kwestionariuszowego.

W badanej grupie 48% kobiet było uczulonych na co najmniej jeden alergen, z punktem odcięcia 0,35 kU/l. Najczęstszymi uczulającymi alergenami wziewnymi były: pyłki – brzoza i/lub tymotka łąkowa i/lub bylica (24,5%) i zwierzęta - pies i/lub kot i/lub koń

(23,5%). Najczęstszymi alergenami pokarmowymi były: mleko krowie (5,5%) i jabłka (4,5%). 7,5% kobiet zgłosiło astmę rozpoznaną przez lekarza, 21,5% alergiczny nieżyt nosa, 11,5% atopowe zapalenie skóry i 18,5% alergię pokarmową. Wśród chorób alergicznych atopowe zapalenie skóry miało największą tendencję do zaostrzania się w czasie ciąży. Całkowite wartości IgE były istotnie wyższe u kobiet atopowych w porównaniu do kontroli. Stosunkowo wysokie były wskaźniki dotyczące alergii pokarmowych i uczulenia dla mleka krowiego. Część z uczuleń nie była związana z rozpoznaniem żadnej z ww chorób alergicznych.

Praca nr 5

W toku realizacji projektu, w czasie porodu kobiet włączonych do badania, pobrano krew pępowinową celem oceny metylacji DNA i ekspresji wybranych genów w odniesieniu do atopii matki i diety w czasie ciąży. Przeprowadzono analizę metylacji DNA całego genomu w kohorcie 96 par matka-dziecko. DNA z krwi pępowinowej po konwersji zostało poddane analizie z wykorzystaniem micromacierzy Infinium MethylationEPIC. W analizie statystycznej zastosowano oprogramowanie RnBeads. Wiek ciążowy i płeć zostały uwzględnione jako kowarianty w końcowej analizie.

Wykazano wpływ atopii matki na profil metylacji DNA w krwi pępowinowej dla 83 miejsc (DMs) w oparciu o ranking RnBeads score. RnBeads score łączy istotność statystyczną z efektem biologicznym zależnym od wielkości różnicy w metylacji. Wyłonione DMs dotyczyły zarówno miejsc związanych z określonymi genami jak i występowały w regionach międzygenowych. Dla części wyłonionych genów wykazano związek z występowaniem chorób alergicznych w innych publikacjach, część do tej pory nie była raportowana w kontekście alergii, co stwarza pole do dalszych badań. Do genów, dla których uzyskano najwyższe wskaźniki należały 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 związanych z genami, dla których odnotowano różnice w metylacji DNA wykazała obecność trendu dla szlaków związanych z metabolizmem puryn, przejścia G1/S w cyklu mitotycznym, podziału komórek macierzystych i homeostazy glukozy komórkowej.

Wpływ diety na profil metylacji DNA oceniano wykorzystując wskaźnik zdrowej diety, wyliczany na podstawie odpowiedzi z kwestionariusza FFQ. Był on uwzględniony, jako

kowariant w początkowej analizie. Nie wykazano jednak znaczącego wpływu tego czynnika na metylację w modelu.

Podsumowując w wyniku analizy potwierdzono wpływ atopii matki na profil metylacji DNA we krwi pępowinowej dzieci, tym samym potencjalnie związanego z nią działania pro-alergicznym cytokin. Wyniki badania stanowią potencjalny dowód na istnienie opisywanego w badaniach epidemiologicznych „efektu matczynego”, kiedy wpływ atopii matki jest obciążony większym ryzykiem dla dziecka, niż atopia ojca.(9) Pozwalają również na ukierunkowanie profilaktyki na okres płodowy. Dodatkowo wykazano zmiany metylacji dla genów nieopisywanych dotychczas w kontekście wpływu na choroby alergiczne, co stanowi potencjał do dalszych badań.

Publikacja nr 6

W toku prowadzonych badań wykonano dodatkową analizę oceniając wpływ obecności zwierząt domowych na profil metylacji DNA. Ekspozycja na zwierzęta domowe może być traktowana jako specyficzna „mini farma” ze wzbogaceniem mikrobiomu domowego i przełożeniem efektu ochronnego w stosunku do chorób alergicznych obserwowanego w badaniach epidemiologicznych w środowisku wiejskim.(12) Temat pracy wpisuje się światowy trend badań w zakresie znaczenia mikrobiomu dla chorób alergicznych, ale jest też ściśle związany ze znaną od dawna hipotezą higieniczną.(13) W badanej grupie ciężarnych 33% zgłaszało obecność zwierząt domowych. Przeprowadzono analizę różnicową metylacji z wykorzystaniem FDR $p < 0,05$ jako punktu odcięcia oraz RnBeads score.

W analizie z wykorzystaniem kowariantów wykazano obecność 113 miejsc DMs z różnicami metylacji w grupach oraz dwóch regionów dla FDR $p < 0,05$. Na pierwszych miejscach znalazły się miejsca CpG w genach UBA7, THRAP3, GTDC1, PDE8A i SBK2. UBA7 związany jest z funkcjonowaniem wrodzonego układu odpornościowego. THRAP3 jest związany z rytmem dobowym, dla którego wykazano pewne zakłócenia w astmie. PDE8 podlega ekspresji w mięśniach gładkich dróg oddechowych i reguluje odpowiedź na receptory beta-adrenergiczne. W analizie regionalnej wykazano różnice metylacji dla dwóch regionów promotorowych: RN7SL621P i RNU6-211. Oba są pseudogenami o nieznanej funkcji.

W analizie szlaków sygnałowych i procesów metabolicznych (wzbogacenie grupy genów) miejsca te nie wykazały związku z żadnym z procesów biologicznych, jednak obserwowano trend dla procesów regulacji limfocytów B, produkcji immunoglobulin i

zmian struktury nabłonka. Ponadto w analizie regionalnej wykazano trend dla produkcji cytokin, różnicowania limfocytów Th17, komórek B oraz różnicowania Th1/Th2. Analiza typu „cis-regulatory elements” ujawniła natomiast statystycznie istotny związek ze szlakami związanymi z układem odpornościowym, takimi jak regulacja IL-18, receptorów Toll, IL-6 oraz aktywacji dopełniacza.

Zaproponowano model, w którym ekspozycja zwierząt domowych w czasie ciąży powoduje niewielkie zmiany we wzorcach metylacji DNA, które sumarycznie znajdują odzwierciedlenie w procesach biologicznych regulujących zarówno wrodzoną (sygnalizacja Toll, IIC) jak i adaptacyjną (IL-8, IL-18, IL-6) odpowiedź immunologiczną. Funkcjonalne znaczenie tych zmian wymaga dalszych badań, ale programowanie układu immunologicznego w okresie płodowym wydaje się być prawdopodobnym wytłumaczeniem ochronnej roli zwierząt domowych w stosunku do alergii.

Wpływ na rozwój dyscypliny

Do chwili obecnej zagadnienie wpływu atopii matki na profil metylacji DNA u dzieci nie było szczegółowo badane. Istnieją nieliczne publikacje, w których oceniano wpływ astmy matki na metylację DNA.(14)(15) Opublikowane wyniki badań własnych stanowią cenny wkład w badania dotyczące genezy choroby alergicznej i przekierowania układu immunologicznego we wczesnym okresie życia. Zgodnie z teorią programowania płodowego – ten pierwszy okres jest szczególnie ważny dla późniejszego dobrostanu dziecka.

Podobnie, do chwili obecnej nie było badania, w którym oceniono wpływ obecności zwierząt domowych w środowisku miejskim w okresie ciąży na profil metylacji DNA dziecka. Jedyne doniesienia dotyczą środowiska wiejskiego, gdzie pozytywne działanie tego rodzaju ekspozycji jest przedstawiane w kontekście ochronnego działania mikrobiomu przed chorobami alergicznymi.

W przygotowaniu, jako kontynuacja wyżej wymienionych badań, pozostaje analiza dotycząca związku metylacji DNA w rozwoju alergii IgE zależnej u dzieci, również w kontekście efektu matczynego oraz analiza ekspresji genów wyłonionych, jako istotne w analizie metylacji całogenomowej.

1. Ring J, Akdis CA, Agache I. What is allergy, Global Atlas of Allergy. *Eur Acad Allergy Clin Immunol* 2014;;2–3.

2. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:21–31.
3. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2014;**371**:130–139.
4. Grey A, Katelaris CH. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy* 2019;:imt-2019-0008.
5. Xu C-JJ, Bonder MJ, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N, Gehring U et al. The emerging landscape of dynamic DNA methylation in early childhood. *BMC Genomics* 2017;**18**:25.
6. Acevedo N, Alhamwe BA, Caraballo L, Ding M, Ferrante A, Garn H et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutr* 2021, Vol 13, Page 724 2021;**13**:724.
7. Grieger JA, Clifton VL, Tuck AR, Wooldridge AL, Robertson SA, Gatford KL. In utero Programming of Allergic Susceptibility. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;**169**:80–92.
8. Herberth G, Hinz D, Röder S, Schlink U, Sack U, Diez U et al. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011;**66**:1065–1074.
9. Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, Agostoni C, Reese I, Toit G et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy* 2020;**75**:497–523.
10. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and diet in the prevention of chronic diseases in future generations. *Int J Mol Sci* 2020;**21**.
doi:10.3390/ijms21072633
11. Hedman AM, Lundholm C, Scheynius A, Alm J, Andolf E, Pershagen G et al. Allergen-specific IgE over time in women before, during and after pregnancy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;**74**:625–628.
12. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018;**13**:1–14.
13. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:860–865.
14. Gunawardhana LP, Baines KJ, Mattes J, Murphy VE, Simpson JL, Gibson PG.

Differential DNA methylation profiles of infants exposed to maternal asthma during pregnancy. *Pediatr Pulmonol* 2014;**49**:852–862.

15. Devries A, Wlasiuk G, Miller SJ, Bosco A, Stern DA, Lohman IC et al. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**140**:534–542.

4.2 Omówienie pozostałego dorobku

4.2.1 Dorobek przed doktoratem

Udział w projekcie ALEGRO

W latach 2001-2004 brałam udział w realizacji projektu finansowanego z EC koordynowanego przez prof. Paula Cullinana, Faculty of Medicine, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, pt. Rola czynników środowiskowych i infekcji w etiologii atopii i astmy oskrzelowej u dzieci, akronim: E21-4AYC. W ramach współpracy naukowej w projekcie ALEGRO brałam udział w pracach koncepcyjnych i planowania badań, terenowych, analizie statystycznej uzyskanych wyników, procesie rozpowszechniania wyników wśród uczestników, w ramach spotkań informacyjnych.

Wynik badań przedstawione są w publikacji:

Atopy and asthma in rural Poland: a paradigm for the emergence of childhood respiratory allergies in Europe. Barbara Sozańska, S.J. McNeill, Małgorzata Kajderowicz-Kowalik, **Hanna Danielewicz**, M. Wheatley, A.J. Newman-Taylor, Andrzej Boznański, Paul Cullinan. *Allergy* 2007 Vol.62 no.4 s.394-400, ryc., tab., bibliogr. 30 poz., summ.

IF 5,014

Pkt. MNiSW: 24,00

Celem projektu była ocena występowania atopii i alergicznych chorób układu oddechowego wśród rodzin żyjących w środowisku wiejskim i miejskim południowo-zachodniej Polski oraz poszukiwanie przyczyn różnic dotyczących występowania takich chorób w ramach tej populacji.

Do badania zaproszono 1841 osób, rekrutujących się ze środowiska wiejskiego oraz miejskiego (miasto 8 000 mieszkańców, bez ośrodków przemysłu). U każdego uczestnika powyżej 5 roku życia wykonano badanie kwestionariuszowe, punktowe testy skórne z 4 alergenami oraz pobranie krwi obwodowej.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano statystycznie istotne różnice w wynikach testów skórnych we wsi i w mieście, w odniesieniu do poszczególnych alergenów, jak i atopii w ogóle (najmniej jeden dodatni test skórny na powszechne alergeny wziewne). Zaobserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy wychowaniem się w pierwszym roku życia w środowisku wiejskim, a rozwojem atopii w późniejszym okresie, wykazując ochronny wpływ środowiska wiejskiego w stosunku do tego fenotypu. Wykazano również różnice w występowaniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej na wsi i w mieście, ze znacznie niższymi wartościami w przypadku wsi. Wykazano tendencję w rozkładzie wieku w grupach atopowej i nie atopowej, wykazując największą rozbieżność między wsią i miastem w grupie pomiędzy 11-20 lat. Tak istotne różnice w częstości alergii pomiędzy dwiema populacjami znajdującymi się w bezpośrednim sąsiedztwie odzwierciedlają paneuropejski trend migracyjny z wsi do miast, który spowodował wzrost występowania chorób alergicznych we współczesnym świecie.

Opracowanie rozdziału w podręczniku z zakresu alergologii dziecięcej – temat astma oskrzelowa.

Astma oskrzelowa. Andrzej Boznański, Wanda Balińska, **Hanna Danielewicz**, Małgorzata Kajderowicz-Kowalik, Barbara Sozańska, Iwona Wójcik. W: Choroby alergiczne wieku rozwojowego Warszawa 2003, Wydaw. Lek. PZWL, s.23-100, ryc., tab., bibliogr. 39 poz.

Praca doktorska

W latach 2001 – 2005 odbywałam studia doktoranckie w Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich. Ne realizację projektu badawczego związanego z doktoratem w postępowaniu konkursowym uzyskałam grant promotorski KBN. W grudniu 2005 obroniłam pracę doktorską pt. Polimorfizm w obrębie promotora genu dla łańcucha alfa receptora IL-4 u dzieci obciążonych atopią. Promotorem pracy był Prof. Andrzej Boznański. Za pracę doktorską zostałam uhonorowana nagrodą imienia prof.

Obtułowicza za najlepszą rozprawę doktorską w dziedzinie alergologii, Polskie Towarzystwo Alergologiczne (2006).

4.2.2 Dorobek po doktoracie

Publikacje związane z udziałem w międzynarodowym projekcie GABRIEL

Mój udział polegał na pracy koncepcyjnej na etapie planowania, pracy w terenie, analizie uzyskanych wyników oraz współpracy przy przygotowaniu publikacji.

Celem projektu była ocena wpływu środowiska związanego z rolnictwem w dzieciństwie w odniesieniu do występowania chorób alergicznych oraz ocena konkretnych ekspozycji wyjaśniających efekt ochronny. Koncepcja badania opierała się na wynikach badań epidemiologicznych potwierdzających ochronny efekt środowiska wiejskiego w odniesieniu do alergii. Badanie przeprowadzono w 4 ośrodkach w Niemczech, Austrii, Szwajcarii i Polsce.

Wyniki badań przedstawiono w kilkunastu publikacjach, poniżej wymieniona doczekała się 135 cytowań (stan na dzień 15.11.2021)

Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments - the GABRIEL Advanced Studies. Sabina Illi, Martin Depner, Jon Genuneit, Elisabeth Horak, Georg Loss, Christine Strunz-Lehner, Gisela Buchele, Andrzej Bożnański, **Hanna Danielewicz**, Paul Cullinan, Dick Heederik, Charlotte Braun-Fahrlander, Erika Von Mutius. J.Allergy Clin.Immunol. 2012 Vol.129 no.6 s.1470-1477, 1477.e1-1477.e6, ryc., tab., bibliogr. 23 + E9 poz., summ.

IF 12,047

Pkt. MNiSW: 50,00

W regionie alpejskim do badania włączono 79 888 dzieci szkolnych w pierwszej fazie badania, w drugiej szczegółowy kwestionariusz dotyczący ekspozycji związanych z życiem w gospodarstwie rolniczym wypełniło 8419 rodziców, u 7682 wykonano oznaczenie sIgE dla powszechnych alergenów środowiskowych. Zastosowano szeroką definicję astmy, uwzględniającą objawy, rozpoznanie oraz leczenie. Na podstawie danych kwestionariuszowych dzieci przydzielono do 3 grup – mieszkających w obrębie

gospodarstwa rolniczego, niemieszkających w obrębie gospodarstwa rolniczego, ale narażonych na ekspozycje związane z gospodarstwem rolniczym oraz trzecia grupa niemieszkających w obrębie gospodarstwa rolniczego i nienarażonych na ekspozycje związane z rolnictwem. Większość dzieci z pierwszej grupy eksponowana była na środowisko gospodarstwa rolniczego od okresu ciąży i wczesnego dzieciństwa. Wyróżniono 3 typy farm. Pierwsza ukierunkowana była na hodowlę bydła, mleczarstwo, hodowlę innych zwierząt takich jak świnie, drób i konie oraz uprawę ziarna, druga związana była tylko z hodowlą bydła i mleczarstwem, trzecia stanowiła najbardziej różnorodny wzorzec z hodowlą krów, produkcją mleka i uprawą roślin. W badaniu wykazano ochronny efekt rolnictwa w stosunku do astmy, alergicznego nieżytu nosa, atopowego zapalenia skóry i uczulenia IgE zależnego, przy czym największy efekt obserwowano dla gospodarstw typu trzeciego. Efekt ochronny w stosunku do astmy można opisać za pomocą modeli statystycznych i związany był z ekspozycją na krowy, siano i mleko pochodzące bezpośrednio z gospodarstwa rolniczego. Efekt ochronny w stosunku do AZS związany był z ekspozycją na magazynowaną paszę oraz nawóz. Natomiast w przypadku alergicznego nieżytu nosa i uczulenia IgE zależnego nie udało się wskazać konkretnych ekspozycji odpowiedzialnych za efekt, mimo bardzo szczegółowych pytań dotyczących ekspozycji związanych z rolnictwem. Badanie potwierdziło odmienną uwarunkowań środowiskowych astmy i atopii. Podobny rozdział obserwowano również analizując wyniki badania GWAS w populacji GABRIEL, gdzie geny warunkujące atopię i astmę nie pokrywał się. Potwierdzono również, odmienne działanie różnych ekspozycji związanych z rolnictwem w odniesieniu do różnych fenotypów chorób alergicznych.

Asthma and allergies: is the farming environment (still) protective in Poland? The GABRIEL Advanced Studies. S.J. McNeill, Barbara Sozańska, **Hanna Danielewicz**, Anna Dębińska, Aleksandra Kosmęda, Andrzej Boznański, S. Illi, M. Depner, C. Strunz-Lehner, M. Waser, G. Buchele, E. Horak, J. Genuneit, D. Heederik, C. Braun-Fahrlander, E. Von Mutius, P. Cullinan. Allergy 2013 Vol.68 no.6 s.771-779, ryc., tab., bibliogr. 32 poz., summ. DOI: 10.1111/all.12141

IF 5,995

Pkt. MNiSW: 45,00

W Polsce, podobnie jak w regionach alpejskich badanie składało się z dwóch faz. Pierwszą fazę badania stanowiło badanie przekrojowe wśród wszystkich uczniów 280 szkół podstawowych w promieniu 120 kilometrów od Wrocławia (15 powiatów- wsie i miasta poniżej 15000 mieszkańców). Badanie polegało na rozesłaniu kwestionariusza skryningowego do rodziców dzieci oraz formularza świadomej zgody na udział w drugiej fazie badania. Na podstawie odpowiedzi na pytania kwestionariusza cała populacja została podzielona na trzy grupy ekspozycyjne: kontrolna, dzieci mieszkańców wsi zaangażowanych w pracy w gospodarstwach rolnych, mieszkańców nieprowadzących gospodarstw, ale narażonych na czynniki związane z gospodarstwem rolnym. Wysłano ogółem 38000 kwestionariuszy. 23334 zostało wypełnionych przez rodziców, z czego od 9677 rodziców uzyskano pisemną zgodę na udział w drugiej fazie badania - wykonanie testów skórnych alergicznych u dziecka, pobranie krwi, pobranie wymazu z nosa, pomiary antropometryczne. W drugiej fazie badania w populacji uczniów, których rodzice wyrazili pełną zgodę na udział w fazie głównej, zostało przeprowadzone badanie pilotażowe w randomizowanej grupie w 10 szkołach. U uczniów wykonano wszystkie procedury zaplanowane do przeprowadzenia w głównej fazie badania tj. wypełnienie przez rodziców głównego kwestionariusza, testy skórne alergiczne z 7 alergenami, 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. W badaniu pilotażowym wzięło udział 281 dzieci. Na podstawie wyników badania pilotażowego oszacowano wielkość populacji planowanej do wzięcia udziału w głównej fazie badania. Spośród 9677 uczniów losowo wybrano 5500 dzieci i tą grupę zakwalifikowano do udziału w fazie głównej.

W badaniu wykazano różnice w charakterystyce gospodarstw rolniczych w różnych centrach. W ośrodkach alpejskich - Niemcy, Austria, Szwajcaria dominowała hodowla bydła na większą skalę, podczas gdy w Polsce 18% gospodarstw wiejskich trzymało 1 krowę, a 34% 1 świnie, większość stanowiły małe gospodarstwa z różnymi aktywnościami.

W obu regionach potwierdzono ochronny wpływ środowiska wiejskiego w stosunku do chorób alergicznych. W Polsce wykazano zmniejszoną częstość występowania astmy i alergicznego nieżytu nosa u dzieci wiejskich w porównaniu do miast, a w populacji fazy głównej. U dzieci zamieszkujących w gospodarstwie rolnym wykazano istotnie mniejszą częstość atopii. Dla ekspozycji na zwierzęta takie jak psy, drób oraz konie, jak

elementy środowiska związane z hodowlą tych zwierząt - słoma, siano i ziarno wykazano efekt ochronny w stosunku do atopii, dla ekspozycji na krowy w stosunku do astmy. Kontakt z ziarnem (magazynowanie, jako karma dla drobiu) we wczesnym okresie życia był odwrotnie związany z ryzykiem atopii i częściowo wyjaśnił ochronne działanie środowiska wiejskiego w tej populacji.

W ramach projektu GABRIEL opublikowano też prace dotyczące szczegółowych analiz efektu ochronnego mleka pochodzącego bezpośrednio z gospodarstw rolniczych w stosunku do atopii, oceny mikrobiomu w drogach oddechowych w zależności od rozpoznania choroby alergicznej oraz oceny mikrobiomu materaca u dzieci wiejskich. We wszystkich wymienionych pracach jestem współautorem.

The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. Georg Loss, Silvia Apprich, Marco Waser, Wolfgang Kneifel, Jon Genuneit, Gisela Buchele, Juliane Weber, Barbara Sozańska, **Hanna Danielewicz**, Elisabeth Horak, R.J. Joost Van Neerven, Dick Heederik, Peter C. Lorenzen, Erika Von Mutius, Charlotte Braun-Fahrlander. J.Allergy Clin.Immunol. 2011 Vol.128 no.4 s.766-773, 773.e1-773.e4, ryc., tab., bibliogr. 30 poz.

IF 11,003

Pkt. MNiSW: 32,00

Celem pracy była ocena efektu ochronnego w odniesieniu do astmy i atopii u dzieci, związanego ze spożyciem mleka pochodzącego z gospodarstw wiejskich oraz ocena składników wyjaśniających ten efekt.

Podstawą stworzenia hipotezy badawczej były obserwacje dotyczące efektu ochronnego środowiska wiejskiego w stosunku do atopii i astmy. Efekt ten może być wytłumaczony przez kontakt ze zwierzętami gospodarskimi, różnorodność mikrobioty, ekspozycję na endotoksynę, ale również spożycie mleka pochodzącego bezpośrednio z gospodarstw rolniczych (nie ze sklepu). W badaniach wykazano m.in., że spożycie niegotowanego mleka z farmy aktywuje receptory wrodzonego układu odpornościowego, przez co, możliwy jest wpływ na patomechanizm chorób alergicznych.

W badaniu oceniono zarówno częstotliwość, jak i czas wprowadzenia mleka z gospodarstwa, jak również jego skład pod względem ilości żywych bakterii oraz elementów takich jak tłuszcz i białka serwatkowe. Przeanalizowano 800 próbek mleka

pod względem liczby żywych bakterii, oraz 222 z bardziej zaawansowaną analizą mikrobiologiczną. Analizowano następujące grupy – osoby pijące mleko tylko ze sklepu, osoby spożywające mleko zarówno ze sklepu jak i bezpośrednio z gospodarstwa, osoby pijące mleko tylko z gospodarstwa.

W grupie dzieci, którzy piły mleko bezpośrednio z gospodarstwa rolniczego w większości ekspozycja zaczynała się od okresu ciąży (ekspozycja prenatalna), w pierwszym roku życia i była ekspozycją codzienną. Spożywane mleko było surowe.

Spożycie niegotowanego mleka bezpośrednio z gospodarstwa było związane ze zmniejszoną częstością występowania astmy, atopii i alergicznego nieżytu nosa oraz uczulenia na alergeny pokarmowe, niezależnie od innych wpływów związanych ze środowiskiem wiejskim. Zawartość bakterii oraz tłuszczu w mleku nie miała związku z wpływem na fenotypy alergiczne, podczas kiedy odnotowano taki związek dla zwiększonej zawartości białek serwatkowych. Wyniki badania mogą pozwolić w przyszłości na opracowanie metod prewencji w oparciu o aktywne składniki niegotowanego mleka, z zachowaniem bezpieczeństwa mikrobiologicznego.

Opinions of children about participation in medical genetic research. S. Van Der Pal, Barbara Sozańska, D. Madden, Aleksandra Kosmęda, Anna Dębińska, **Hanna Danielewicz**, Andrzej Boznański, S. Detmar. Public Health Genomics 2011 Vol.14 no.4-5 s.271-278, tab., bibliogr. 17 poz., summ.

IF 2,333

Pkt. MNiSW: 20,00

Celem badania była ocena opinii dzieci biorących udział w badaniu GABRIEL, na temat percepcji ich uczestnictwa.

W dzisiejszych czasach populacja dzieci jest ważnym elementem docelowym badań genetycznych, dotyczących chorób złożonych. Za udział w badaniu i wyrażenie zgody odpowiada rodzic. Zasadnym jest pytanie na ile dzieci pragną wyrazić własne zdanie w tym temacie i na ile mają kompetencji, żeby właściwie ocenić znaczenie badania, zarówno dla ich zdrowia jak i kontekście całej populacji.

W badaniu oceniono 706 kwestionariuszy dzieci w wieku 6-14 lat. Podstawową motywacją dzieci do wzięcia udziału w badaniu była ocena stanu zdrowia. 1/3 dzieci nie była poinformowana przez nikogo o badaniu. Szczególnie najmłodsze dzieci

rzadziej były informowane i właśnie one wyrażały chęć otrzymania specjalnie przygotowanej adekwatnej do wieku informacji na temat badania.

Wyniki badania wskazały na potrzebę przedstawienia odpowiedniej informacji na temat badania, nie tylko rodzicom, ale również dzieciom w formie dostosowanej do wieku.

Health-related quality of life in rural children living in four European countries: the GABRIEL study. Laura Stocklin, Georg Loss, Erika Von Mutius, Juliane Weber, Jon Genuneit, Elisabeth Horak, Barbara Sozańska, **Hanna Danielewicz**, Paul Cullinan, Dick Heederik, Charlotte Braun-Fahrlander. Int.J.Publ.Health 2013 Vol.58 no.3 s.355-366, ryc., tab., bibliogr. 37 poz., summ. DOI: 10.1007/s00038-012-0410-9

IF 1,966

Pkt. MNiSW: 30,00

Celem badania była ocena jakości życia dzieci w odniesieniu do czynników socjoekonomicznych, rozpoznania choroby przewlekłej, zaburzeń snu i nadwagi oraz w odniesieniu do miejsca zamieszkania.

Do przeprowadzenia badania skłoniły obserwacje wzrastającej częstości występowania chorób przewlekłych, takich jak astma i alergie, ale również nadwaga i zaburzenia snu w populacji dziecięcej.

Badanie przeprowadzono w populacji dzieci włączonych do badania GABREL – w grupach dzieci miejskich i wiejskich. Wykorzystano wersję kwestionariusza HRQOL (Health Related Quality Of Life) zawierającą 24 pytania z zakresu dobrostanu fizycznego, emocjonalnego, samooceny, życia rodziny, kontaktu z przyjaciółmi i codziennego funkcjonowania. Pytania dotyczyły ostatnich dwóch tygodni przed badaniem. Przeanalizowano 8256 kwestionariuszy dzieci z krajów niemieckojęzycznych (Niemcy, Austria, Szwajcaria) oraz 2141 kwestionariuszy dzieci polskich.

W badaniu wykazano, że dzieci na wsi charakteryzowały się lepszym indeksem jakości życia, niż dzieci miejskie. Istotnie niższe wskaźniki jakości życia odnotowano dla dzieci z chorobami alergicznymi, z zaburzeniami snu i nadwagą. Wyniki badania sugerują negatywny wpływ zarówno choroby przewlekłej, jak i urbanizacji na jakość życia dzieci.

Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. Martin Depner, Markus J. Ege, Michael J. Cox, Sarah Dwyer, Alan W. Walker, Lena T. Birzele, Jon Genuneit, Elisabeth Horak, Charlotte Braun-Fahrlander, **Hanna Danielewicz**, Raina M. Maier, Miriam F. Moffatt, William O. Cookson, Dick Heederik, Erika Von Mutius, Antje Legatzki. J.Allergy Clin.Immunol. 2017 Vol.139 no.3 s.826-834.e13, ryc., tab., bibliogr. 46 poz., summ. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.050

IF 13,258

Pkt. MNiSW: 50,00

Celem badania była ocena mikrobiomu w obrębie układu oddechowego u dzieci wiejskich oraz ocena związku składu mikrobiumu z astmą. Przesłanką do badania były obserwacje wpływu dysbiozy na ogólny stan zdrowia oraz funkcjonowanie układu immunologicznego, w tym patogenezę astmy, ciężkość astmy oraz odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne. Dysbioza może związek z utartą organizmów pożytecznych, nadmiernym rozwojem organizmów szkodliwych lub utratą różnorodności. We badaniach innych autorów wykazano m.in. związek z obniżoną różnorodnością mikrobioty kału oraz wczesną kolonizacją patogenami takimi jak *H.influenzae*, *Moraxella*, *Streptococci* i występowaniem astmy wczesnodziecięcej. W aktualnym badaniu wybrano do oceny mikrobiomu dróg oddechowych 2 odmienne lokalizacje - nos i gardło. Wybór związany był z ich łatwą dostępnością oraz wiedzą na temat kolonizacji dróg oddechowych (kolonizacja górnych dróg oddechowych odzwierciedla tą z dolnych). Dodatkowo teoria wspólnej choroby dróg oddechowych, jaka istnieje w odniesieniu do astmy i alergicznego nieżytu nosa, potwierdziła celowość oceny mikrobioty w tych dwóch miejscach, jako metodyki badania wpływu mikroorganizmów w patomechanizmie astmy.

W badaniu poddano analizie 327 próbek z gardła oraz 68 próbek z wymazów z nosa. Analizę składu mikrobioty przeprowadzono z wykorzystaniem pirosekwencjonowania 454 dla genu 16sRNA. Wykazano, że zaburzenia w obrębie mikrobiomu błony śluzowej nosa, ale nie gardła, miały związek z astmą. Dzieci z astmą miały mniejszą różnorodność alfa (różnorodność w obrębie 1 próbki) oraz beta (różnorodność pomiędzy próbkami) w porównaniu do dzieci zdrowych. Astma miała również związek z obecnością większej ilości szczepów *Moraxella* w grupie dzieci nieeksponowanych na czynniki związane z gospodarstwem rolniczym.

W badaniu potwierdzono zarówno zaburzenia flory dróg oddechowych u dzieci z astmą, jak i potwierdzono ochronny wpływ środowiska wiejskiego i rolnictwa.

Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. L.T. Birzele, M. Depner, M.J. Ege, M. Engel, S. Kublik, C. Bernau, G.J. Loss, J. Genuneit, E. Horak, M. Schlöter, C. Braun-Fahrlander, **Hanna Danielewicz**, D. Heederik, E. Von Mutius, A. Legatzki. Allergy 2017 Vol.72 no.1 s.109-119, ryc., tab., bibliogr. 49 poz., summ. DOI: 10.1111/all.13002

IF 6,048

Pkt. MNiSW/KBN: 45,00

Celem badania była ocena różnorodności mikrobioty w środowisku związanym z rolnictwem, jako czynnika ochronnego w odniesieniu do astmy, z próbą wyjaśnienia na ile efekt ten zależy od zmienionego mikrobiomu dróg oddechowych.

Życie w bezpośredniej bliskości gospodarstwa rolniczego, co mam miejsce w przypadku dzieci rolników, wiąże się ze zwiększonym kontaktem ze zwierzętami gospodarskim oraz roślinami uprawnymi. Same zwierzęta jak i ich karma oraz odchody stanowią niszę środowiskową dla różnych mikroorganizmów z różnorodnością, znacznie przewyższającą tą obserwowaną poza gospodarstwem rolnym. Również środowisko wewnątrzdomowe, dzięki transferowi z zewnątrz, jest bogatsze w mikroorganizmy w domach rolników. Materace, na których śpią dzieci stanowią długofalowy rezerwuuar różnych organizmów. W badaniach udowodniono transfer mikrobioty ze stajni do materacy dzieci.

Dla licznych ekspozycji związanych z rolnictwem wykazano efekt ochronny odniesieniu do astmy, m.in. dla kontaktu z krowami i słomą, ze specyficznymi organizmami i fragmentami ich ścian. Potwierdzono również w badaniach eksperymentalnych na myszach, efekt ochronny mikroorganizmów pozyskanych ze środowiska wiejskiego.

W badaniu poddano analizie DNA z 86 próbek pochodzących z materacy dzieci i próbek wymazów nosa. Wykonano pirosekwencjonowanie 454 dla genu 16sRNA. Wykazano, że ekspozycja związana z gospodarstwem rolniczym związana jest z większą różnorodnością mikrobioty w obrębie materacy dzieci. W obrębie mikrobiomu nosa związek pomiędzy różnorodnością, a ekspozycją dotyczył jedynie „dużych ekspozycji” takich jak kontakt z krowami i ściółką. W obrębie materacy - z efektem ekspozycji na środowisko gospodarstwa rolniczego związane były określone szczepy - Clostridium, Faecalibacterium, Ruminococcaceae, te ostatnie bezpośrednio zależne od ekspozycji na odchody krów i stajnię. Dla astmy wykazano odwrotny związek pomiędzy

bioróżnorodnością w obrębie materacy i w mniejszym stopniu w obrębie błony śluzowej nosa.

Wyniki badania potwierdziły, że środowisko domowe jest lepszym markerem ekspozycji na rolnictwo, niż mikrobiom błony śluzowej nosa. Sugeruje to wpływ czynników pozadomowych (szkoła) na kolonizację błony śluzowej nosa. Wskazuje również na większe znaczenie zewnętrznego mikrobiomu w modulowaniu odpowiedzi układu immunologicznego wraz z wpływem na patomechanizm astmy.

W ramach projektu GABRIEL dokonano również jednego z ważniejszych odkryć dotyczących genetyki astmy dziecięcej - odkrycie genu ORMDL3/GSDMB na chromosomie 17q21 w analizie typu GWAS. - 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. PMID: 20860503; PMCID: PMC4260321.

W pozostałych pracach dotyczących wyników badania GABRIEL jestem wymieniona, jako autor grupowy: kontrybutor, grupa GABRIEL 7 publikacji.

Udział w badaniach genetycznych dotyczących odpowiedzi wrodzonej układu immunologicznego w kontekście występowania fenotypów alergicznych.

Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors are associated with allergic diseases through gene-gene interactions. Anna Dębińska, **Hanna Danielewicz**, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2019 Vol.28 no.8 s.1087-1094, tab., bibliogr. 50 poz., summ. DOI: 10.17219/acem/104538

IF 1,514

Pkt. MNiSW: 40,00

Celem badania była ocena fenotypów dla polimorfizmów w obrębie genów kodujących receptory PRRs (pattern recognition receptors) - CD14, TLR2, TLR4 i ich związku z chorobami atopowymi. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono związek ww czynników z inicjacją i przebiegiem zapalenia alergicznego, w tym przede wszystkim z

indukcją limfocytów Treg i Th17 oraz wpływem na równowagę Th1/Th2. Istnieją również przesłanki wskazujące na związek polimorfizmów genetycznych DC14, TLR2 i TLR4 z poziomem ekspresji, co wskazuje na ich funkcjonalny charakter.

Do badania włączono 115 dzieci, dla których wykonano punktowe testy skórne celem potwierdzenia statusu atopii. Rozpoznanie choroby alergicznej ustalono na podstawie wywiadu, wyników testów skórnych oraz badań czynnościowych płuc. Przeprowadzono genotypowanie polimorfizmów: CD14 C159T, TLR4 +896A/G, TLR2 A-16934T. Dla pojedynczych polimorfizmów nie wykazano statystycznie istotnych różnic w porównywanych grupach pacjentów. W analizie interakcji natomiast, w której oceniano równoczesne występowanie specyficznych genotypów, odnotowano wzrost ryzyka zarówno dla astmy jak i alergicznego nieżytu nosa dla co najmniej dwóch różnych polimorfizmów. Wyniki badania sugerują interakcję międzygenetyczną odpowiedzialną za fenotyp alergiczny.

Udział w projekcie dotyczącym modyfikacji genetycznych, w tym polimorfizmu genu fillagryny oraz regionu międzygenowego w zakresie chromosomu 11q13.5 w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry u dzieci.

Zadania realizowane w ramach grantu dla młodych naukowców, temat: „Warianty genetyczne w obrębie regionów chromosomowych sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry, jako czynnik prognostyczny rozwoju schorzeń atopowych” oraz działalności statutowej jednostki macierzystej 2020-2021 temat: „Znaczenie prognostyczne polimorfizmów wybranych genów sprzężonych z atopowym zapaleniem skóry w rozwoju marszu alergicznego”

Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. Anna Dębińska, **Hanna Danielewicz**, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. Adv.Clin.Exp.Med. 2017 Vol.26 no.6 s.991-998, tab., bibliogr. 31 poz., summ. DOI: 10.17219/acem/61430

IF 1,262

Pkt. MNiSW/KBN: 15,00

Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. Anna Dębińska, **Hanna Danielewicz**, Anna Drabik-Chamerska, Danuta Kalita, Andrzej Boznański. Adv.Dermatol.Allergol. 2020 Vol.37 no.1 s.103-110, ryc., tab., bibliogr. 40 poz., summ. DOI: 10.5114/ada.2020.93388

IF 1,837

Pkt. MNiSW/KBN: 70,00

W pracach przedstawiono wyniki badań uwarunkowań genetycznych atopowego zapalenia skóry. W grupie dzieci poniżej drugiego roku życia z rozpoznaniem AZS oraz w grupie kontrolnej wykonano genotypowanie dla polimorfizmów: rs7927894 w obrębie chromosomu 11q13.5 oraz FLG +R501X, 2282 del4, R2447X, S3247X. Filagryna (FLG) jest jednym z najważniejszych czynników genetycznych odpowiedzialnych za występowanie atopowego zapalenia skóry (AZS), której rolę potwierdzono w licznych badaniach replikacyjnych. Polimorfizm rs7927894 zlokalizowany w regionie międzygenowym (pomiędzy C11orf30 i LRRC32) jest nowym odkryciem związanym z wynikami badań typu GWAS, dla którego potwierdzono związek z AZS w populacjach niemieckiej, brytyjskiej, ale nie japońskiej. Celem badania było określenie związku ww polimorfizmów z występowaniem AZS, ciężkością choroby oraz ocena ewentualnych interakcji typu gen-gen. Do badania włączono w sumie 188 dzieci z rozpoznaniem AZS oraz 85 kontroli. Atopię potwierdzono poprzez wykonanie oznaczeń sIgE specyficznych, ciężkość choroby określono przy użyciu indeksu SCORAD.

W badaniu potwierdzono związek rs7927894 oraz polimorfizmów FLG z występowaniem atopowego zapalenia skóry, nie wykazano natomiast związku z ciężkością choroby. Wykazano również synergistyczny efekt pomiędzy rs7927894 i polimorfizmami w zakresie FLG.

Inne 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. 2010-2013

Celem projektu było ustalenie przydatności nowych kierunków diagnostyki w zakażeniach atypowych układu oddechowego, a także określenie roli tych patogenów w

wyzwalaniu objawów astmy wczesnodziecięcej. Do badania zakwalifikowano 87 dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do-18 lat kierowanych do Kliniki 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 w leczeniu ambulatoryjnym. Badania wykonano u 73 dzieci, z czego 20%, stanowili pacjenci z rozpoznaną astmą. W badanej grupie przeprowadzono diagnostykę w oparciu o badanie PCR w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*, u 44 diagnostykę poszerzono o oznaczenie serologiczne metodą ELISA (EuroImmun) przeciwciał 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 Mp postawiono u 9% dzieci, natomiast wykorzystanie metody PCR pozwoliło na postawienie właściwej diagnozy u 12 % badanych. Przeprowadzono analizę obrazu klinicznego zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*. Ostatecznie wykazano, że badanie metodą PCR stwarza szansę na rozpoznanie zakażenia Mp na wcześniejszym etapie choroby i zwiększa czułość diagnostyki w przypadku krótkiego czasu trwania objawów. Wyniki badań prezentowano w ramach wystąpienia ustnego na ERS.

Przydatność badań epigenetycznych u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym HAE. 2016-2019

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy HAE (Hereditary Angioedema) stanowi schorzenie dziedziczne, uwarunkowane autosomalnie dominująco. Część przypadków (25%) występuje sporadycznie. Częstość występowania wynosi od 1:50000 do 1:100000. Penetracja genu jest wysoka. Początek objawów zwykle przypada na drugą dekadę życia, ale opisuje się również napady obrzęków u dzieci w pierwszym roku życia oraz noworodków. W obrazie klinicznym dominują zwykle obrzęki występujące w tkance podskórnej, ale problem może dotyczyć również krtani, gardła oraz narządów jamy brzusznej, stanowiąc zagrożenie życia. Choroba ma charakter napadowy, przy czym do czynników wywołujących napad zalicza się uraz, zabieg operacyjny, stres oraz zmiany stężeń hormonów. W diagnostyce różnicowej uwzględnia się przede wszystkim obrzęki alergiczne, które w odróżnieniu do HAE, przebiegają z pokrzywką. Podstawowe badania wykonywane w diagnostyce to oznaczenie w surowicy stężeń i

aktywności C1-inhibitora, składowych dopełniacza C4, C1q. Podstawowy mechanizm napadów obrzęku w HAE wynika z braku lub zaburzonej aktywności C1INH, co skutkuje nieograniczoną aktywnością bradykininy, która pełni funkcję wazodilatatora i odpowiada za zwiększoną przepuszczalność naczyń. Wyróżniamy trzy typy choroby. Typ I charakteryzuje się obniżonym stężeniem i aktywnością C1INH, typ II obniżoną aktywnością C1INH przy prawidłowych stężeniach – produkowane jest nieprawidłowe białko pozbawione aktywności, typ III, obserwowany głównie u kobiet, w tym typie zarówno stężenie jak i aktywność C1INH mieszczą się w granicach normy, prawdopodobnie występowanie obrzęków zależy od stężenia estrogenów.

Niedobór C1INH spowodowany jest mutacją w obrębie genu zlokalizowanego na chromosomie 11p11,2-q13 - genu SERPING11. Gen zawiera 8 egzonów i 7 intronów. U osób zdrowych występuje korelacja pomiędzy ekspresją mRNA genu SERPING1, a stężeniem białka w surowicy. Osoby chore cechuje różny wzór ekspresji. W części przypadków mimo wzrostu mRNA nie odnotowuje się wzrostu stężenia C1INH. Prawdopodobnie za część takich zdarzeń może odpowiadać defekt post-translacyjny. Gen SERPING11 podlega modyfikacjom epigenetycznym pod wpływem różnych czynników środowiskowych. Na ekspresję genu (wzrost mRNA) wpływa terapia atenuowanymi androgenami, które są stosowane jako profilaktyka napadów. Nieznany jest dotychczas mechanizm, który odpowiada za to zjawisko. Prawdopodobnie wzrost ekspresji genu jest związany z ogólnym anabolicznym działaniem androgenów. Pod wpływem tego rodzaju terapii obserwuje się również zwiększony katabolizm bradykininy. Nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających w jaki sposób na częstość napadów wpływają wahania endogennych androgenów. U chorych z HAE obserwuje się również zależność napadów od ekspozycji na estrogeny, zarówno te stosowane w terapii hormonalnej - antykoncepcji, jak i endogenne – w czasie ciąży, owulacji czy miesiączki.

Do badania włączono 22 pacjentów: 14 z rozpoznaniem HAE oraz 8 kontroli – pacjentów hospitalizowanych z powodu obrzęków o innym charakterze. 2 pacjentów miało wykonane oznaczenia w momencie ataku obrzęku. Wiek pacjentów: 6-40 lat.

Wykonano ocenę ekspresji genu SERPING1 z wykorzystaniem primerów (TIB Molbiol) oraz sond (Roche – Universal Probe Library). Jako gen referencyjny wykorzystano GAPDH. U pacjentów wykonano również oznaczenia hormonów: estradiol, testosteron, DHEA, C1INH.

Wykazano statystycznie istotną korelację pomiędzy ciężkością choroby, mierzoną roczną liczbą napadów, a poziomem ekspresji w grupie mężczyzn. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie zależności pomiędzy rozpoznaniem HAE oraz stężeniem C1INH w surowicy, a poziomem ekspresji SERPING1.

Badanie jest jednym z nielicznych, w których oceniano ekspresję SERPING1 u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Planowana jest publikacja wyników.

I Katedra i Klinika Pediatrii znajduje się w sieci ośrodków regionalnych dla pacjentów z HAE. Osobiście jestem zaangażowana w ten proces, z uczestnictwem w spotkaniach ekspertów, w tym spotkaniach międzynarodowych.

Jestem też autorem 21 doniesień zjazdowych, prezentowanych głównie na międzynarodowych konferencjach, 6 prac poglądowych, recenzentem manuskryptów w międzynarodowych czasopismach (szczegóły w wykazie).

Sumaryczny IF dorobku: 174,524,

IF bez prac kontrybutorskich: 77,997

Liczba cytowań: 578

Liczba cytowań bez autocytowań: 561

indeks Hirscha - 10

pkt. MNiSW: 769,00

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

Współpraca międzynarodowa

Realizacja 4 projektów finansowanych przez EC w ramach współpracy międzynarodowej

ALEGRO, GABRIEL, FORALLVENT, 2WAYS - 5PR, 6PR, 7PR

5.1 5 Program Ramowy: ALEGRO

Environmental Influences and infection as aetiological agencies in atopy and asthma in young children, udział jako współbadacz 2002 – 2004;

jednocześnie realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB)

ALEGRO – koncepcja i planowanie badań, praca w terenie, zbieranie danych, analiza danych

5.2 6 Program Ramowy: GABRIEL

A multidisciplinary study to identify genetic and environmental causes of asthma in European Community, udział jako współbadacz, 2006 – 2010;

jednocześnie realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB)

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.

FORALLVENT Forum for allergy prevention, udział jako współbadacz, 2006 – 2009; jednocześnie realizacja grantu Ministerstwa Nauki na wsparcie finansowe projektu międzynarodowego (SPUB)

W ramach tych projektów - udział w spotkaniach partnerów i prezentacja polskich wyników (spotkania w Monachium, Paryżu, Davos, Tuzing, Utrecht, Ulm), udział w spotkaniach typu "burzy mózgu" dotyczących projektowania badań, oceny i interpretacji danych. Aktywny udział w przygotowaniu publikacji - w ramach spotkań lub w trybie cyfrowym.

5.3 7 Program Ramowy: 2 WAYS

Communicating Life Science Research – prezentacja dla Dolnośląskiego Festiwalu Nauki Wrzesień 2010, udział w “Researcher Night” w Sztokholmie, 2010, udział w spotkaniu finałowym projektu z prezentacją w Brukseli w budynku Królewskiego Instytutu Nauk Naturalnych Listopad/Grudzień 2010 – raport ze spotkania prezentowany w Gazecie Uczelnianej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, projekt realizowany we współpracy z Uniwersytetem Wrocławskim

5.4 Współpraca z jednostkami krajowymi

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

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

6.1 Organizacja warsztatów 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

6.2 Organizacja konferencji międzynarodowej

W ramach realizacji projektu FORALLVENT – bezpośrednie zaangażowanie w organizację międzynarodowej konferencji we Wrocławiu - 22 stycznia 2009 r. pt. The Hygiene Hypothesis – New Insights Into Allergic and Autoimmune Diseases (Hipoteza higieniczna – nowe spostrzeżenia na temat chorób alergicznych i autoimmunologicznych), w tym organizacja przekazu medialnego. Do udziału w konferencji zaproszono europejskich ekspertów w dziedzinach epidemiologii, alergologii, biochemii, technologii żywienia, dietetyki oraz farmakologii. W trakcie sympozjum przedstawiono najnowsze osiągnięcia dotyczące badań naukowych na temat chorób alergicznych.

Bezpośrednim celem sympozjum było podsumowanie nowych spostrzeżeń dotyczących roli "hipotezy higienicznej" w rozwoju chorób alergicznych. Polska została wybrana jako potencjalny ośrodek stymulacyjny do wymiany i współpracy z grupami badawczymi z krajów Europy Wschodniej.

Celem samego projektu FORALLVENT było stworzenie platformy naukowej, łączącej wiedzę wyniesioną z badań naukowych z praktycznym jej zastosowaniem, ze szczególnym uwzględnieniem nowych metod profilaktyki. Projekt miał również na celu pomoc w przygotowaniu przyszłych badań naukowych w krajach Europy Centralnej Wschodniej.

Cele te zostały osiągnięte poprzez dokładny przegląd i usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy z różnych dyscyplin naukowych, badań eksperymentalnych i epidemiologicznych prowadzonych w ostatnich latach, ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych i innowacyjnych metod profilaktyki. Zadania zrealizowano dzięki spotkaniom typu „burzy mózgów” oraz warsztatom realizowanym w ramach programu. Podsumowanie projektu znajduje się w broszurze „THE FORALLVENT PROJECT”, przygotowanej w formie do dystrybucji pomiędzy osoby zainteresowane badaniami naukowymi, ale również osób niezwiązane ze światem nauki.

6.3 Popularyzacja nauki – 2WAYS

W ramach realizacji projektu 2WAYS - udział w wydarzeniu finałowym w Brukseli oraz prezentacja wyników badania GABRIEL.

TWO WAYS stanowił projekt koordynowany przez EUSCEA finansowany ze środków UE w ramach 7 Programu Ramowego. Sformułowania TWO WAYS użyto do zobrazowania dialogu pomiędzy przedstawicielami różnych dziedzin nauki z różnych krajów, jak również pomiędzy laicką publicznością i światem współczesnej nauki. Do projektu włączono 17 europejskich projektów badawczych, finansowanych głównie przez EU. Wzięło w nim udział 30 organizacji członkowskich EUSCEA. W jego ramach zrealizowano takie inicjatywy jak Parlament Młodych oraz badanie oceniające wpływ nauki w codziennym życiu.

Ze względu na swoje zaangażowanie w trzy projekty finansowane przez EU oraz szeroką współpracę międzynarodową I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii została zaproszona do udziału przez koordynatora projektu TWO WAYS na Uniwersytecie Wrocławskim. 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. Ze strony polskiej odpowiadałam za przygotowanie prezentacji od strony merytorycznej oraz prezentację w czasie finału w Brukseli, ze strony szwedzkiej prof. Bengt Björkstén – koordynator projektu ISAAC we wschodniej części Europy, związany z Karolinska Institute. Tematem prezentacji był szeroko pojęty problem alergii z wprowadzeniem podstawowych pojęć oraz zobrazowaniem przebiegu reakcji alergicznej. Finał projektu - European Science Festiwal 2010 miał miejsce w Brukseli w dniach 29.11.2010 – 2.12.2010 w Muzeum Przyrodniczym (Museum Natural Sciences).

6.4 Opieka nad Studenckim Kołem Naukowym Alergologii Dziecięcej w latach 2006-2011. W ramach działalności koła przygotowanie wystąpień na konferencji oraz publikacji.

6.5 Wykłady w ramach kursów wstępnego i podsumowującego do specjalizacji z pediatrii

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

- Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w dydaktyce i pracy organizacyjnej – nagroda zespołowa I stopnia 2003
- III Nagroda Prof. Obtułowicza za pracę doktorską, Polskie Towarzystwo Alergologiczne, 2006
- Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej – nagroda za pracę z najwyższym IF w 2012
- Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej - za cykl ID: 310079, za cykl publikacji z zakresu środowiskowych i genetycznych uwarunkowań astmy i atopii - nagroda indywidualna I stopnia 2012
- Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej – za cykl publikacji dotyczących wpływu środowiska wiejskiego i diety na występowanie zaburzeń alergicznych w populacji dzieci i młodzieży Europy Środkowej wydanych w latach 2012-2013 – nagroda indywidualna I stopnia 2015
- Nominacja do tytułu Naukowca Przyszłości roku 2021 Forum Inteligentnego Rozwoju

7.2 Uczestnictwo w warsztatach realizowanych w ramach programów międzynarodowych

- Guide Course (Graduate School for Drug Exploration) Groningen, Holandia, 10-12 October 2007 Analyses of genome wide association data and gene-environment interactions, Groningen, Holland, 25 – 26 May 2009
- Gabriel advanced scurries phase II workshop, 28 – 30 May 2008, Ulm, Germany
Gabriel environmental group meeting workshop, 26 November 2009, Ulm, Germany
- Immunological research Forallvent workshop – 1 February 2008, Goldegg, Austria

- Novel Avenues in Prevention and Treatment of Allergies, 15 January 2009, Lieden, Holland
- Introduction to statistical methods, Wrocław, 25 – 27 June 2008 Gabriel tutorial workshop, 24 – 27 October 2006, Wrocław
- Asthma and allergy summer school GALEN/EAACI Allergy School 5-8 July 2008 Venice, Italy

Jestem też praktykującym lekarzem, od 20 lat pracuję z pacjentami w ramach szpitalnej i ambulatoryjnej opieki pediatrycznej i alergologicznej.

.....

(podpis wnioskodawcy)