

Klinika Reumatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. Joanna Makowska

AUTOREFERAT

Łódź, 2016

1. Imię i Nazwisko

Joanna Makowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi 1993-1999

Studia i stypendium na Université Claude Bernard w Lyonie 1997-98

Lekarz medycyny – dyplom na Akademii Medycznej w Łodzi 1999

Doktor nauk medycznych - Uniwersytet Medyczny w Łodzi 2005

Tytuł „Rola komórek progenitorowych CD34+ w patogenezie astmy oskrzelowej” promotor pracy prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski, praca doktorska otrzymała w 2006r II nagrodę im prof. Obtułowicza dla najlepszej pracy doktorskiej w dziedzinie alergologii.

Specjalista chorób wewnętrznych 2008

Specjalista reumatologii 2012

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

Po ukończeniu Akademii Medycznej w Łodzi rozpoczęłam studia doktoranckie w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierownictwem prof. Marka L. Kowalskiego. Po ich ukończeniu pracowałam początkowo jako asystent, a od 2008 do 2015 roku jako adiunkt w tej samej Klinice, równocześnie od 2001 do 2014 roku pracowałam w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii, Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi.

Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych odbywałam w Klinice Gastroenterologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Norberta Barlickiego w Łodzi (opiekun - prof. dr hab. Ewa Małecka-Panas), a specjalizację w zakresie reumatologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 4 im. Marii Konopnickiej (opiekun specjalizacji - prof. dr hab. Elżbieta Smolewska) i Oddziale

Reumatologii szpitala im. Mikołaja Kopernika w Łodzi (opiekun specjalizacji - dr n. med. Jolanta Lewandowicz).

W 2016 roku rozpoczęłam specjalizację z immunologii klinicznej w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii, Centrum Kliniczno-Dydaktycznego w Łodzi (opiekun specjalizacji - prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski).

W 2014 roku rozpoczęłam pracę w Oddziale Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Reumatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej- Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi a w 2015 roku zostałam powołana na stanowisko p.o. Kierownika Kliniki Reumatologii, którą funkcję pełnię do dnia dzisiejszego.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Cykl 7 publikacji pod zbiorczym tytułem „**Fenotypy astmy ciężkiej ze szczególnym uwzględnieniem astmy z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne**”

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

1. **Makowska JS**, Cieślak M, Jarzębska M, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Angiopietin-2 concentration in serum is associated with severe asthma phenotype. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 1;12:8. **(IF z roku publikacji 2,283, punktacja MNiSW 20 pkt).**

Mój wkład w tę pracę polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, opracowywaniu danych, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 65% .

2. **Makowska JS**, Cieślak M, Kowalski ML. Stem cell factor and its soluble receptor (c-kit) in serum of asthmatic patients-correlation with disease severity. *BMC Pulm Med* 2009; 9 (1):1-7 **(punktacja MNiSW 2 pkt).**

Mój wkład w tę pracę polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, opracowywaniu danych, analizie statystycznej, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

3. **Makowska JS**, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, Brozek G, Bachert C, Baelum J, Bindselev-Jensen C, Bousquet J, Bousquet PJ, Kai-Håkon C,

Dahlen SE, Dahlen B, Fokkens WJ, Forsberg B, Gjomarkaj M, Howarth P, Janson C, Kasper L, Kraemer U, Louiro C, Lundback B, Minov J, Nizankowska-Mogilnicka E, Papadopoulos N, Sakellariou AG, Todo-Bom A, Toskala E, Zejda JE, Zuberbier T, Kowalski ML. Respiratory Hypersensitivity Reactions to NSAIDs in Europe: The Global Allergy and Asthma Network (GA²LEN) Survey. *Allergy*. 2016;71(11):1603-1611. **(IF z roku publikacji 6,335, punktacja MNiSW 45 pkt)**.

Mój wkład w tę pracę polegał na pomyśle badania, wykonaniu badania w ośrodku łódzkim, opracowaniu bazy danych, analizie wyników badania i przygotowaniu manuskryptu. Mój wkład procentowy szacuję na 50%.

4. Brzezińska-Pawłowska OE, Rydzewska AD, Łuczyńska M, Majkowska-Wojciechowska B, Kowalski ML, **Makowska JS**. Environmental factors affecting seasonality of ambulance emergency service visits for exacerbations of asthma and COPD. *J Asthma* 2016; 53(2):139-45. **(IF z roku publikacji 1,854; punktacja MNiSW 20 pkt)**.

Mój wkład w tę pracę polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, zbieraniu danych, opracowywaniu danych, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

5. **Makowska JS**, Olszewska-Ziąber A, Bieńkiewicz B, Lewandowska-Polak A, Kurowski M, Woźniakowski B, Rotkiewicz A, Kowalski ML. Clinical benefits of aspirin desensitization in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease are not related to urinary eicosanoid release and are accompanied with decreased urine creatinine. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(3):216-24 **(IF z roku publikacji 2,709; punktacja MNiSW 20 pkt)**.

Mój wkład w tę pracę polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, wykonaniu desensytyzacji, zbieraniu materiału i danych, opracowywaniu danych, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 67,5%.

6. Kowalski ML, **Makowska JS**. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol. Res* 2015; 4:312-320. **(IF z roku publikacji 2.425, punktacja MNiSW: 25 pkt)**.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu literatury, analizie literatury, opracowaniu manuskryptu. Mój wkład procentowy szacuję na 50%.

7. **Makowska JS**, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAID: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2015; 15(8): 11 **(IF z roku publikacji 3,127; punktacja MNiSW: 30 pkt)**.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu literatury, analizie literatury, opracowaniu manuskryptu. Mój wkład procentowy szacuję na 50%.

Łączna punktacja cyklu publikacji zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe wynosi 18,733 punktów Impact Factor i 162 punktów MNiSW.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Astma oskrzelowa stanowi istotny problem kliniczny, choruje na nią ponad 300 milionów ludzi na świecie. Choć u większości pacjentów ma ona przebieg łagodny lub umiarkowany i poddaje się skutecznemu leczeniu to około 10-20% osób cierpi na astmę ciężką i mimo optymalnej farmakoterapii prezentuje ciągłe objawy oddechowe oraz częste zaostrzenia dolegliwości. Jednym z wyodrębnionych fenotypów astmy o szczególnie ciężkim przebiegu jest tzw. choroba dróg oddechowych zaostrzana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zwana również astmą z nadwrażliwością na aspirynę. Szacuje się, że w populacji osób chorych na astmę ciężką aż 25% pacjentów wykazuje nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Moje zainteresowania naukowe koncentrowały się na problematyce astmy ciężkiej i jej fenotypów, począwszy od badania mechanizmów jej rozwoju - ocena roli czynników angiopoetycznych i wzrostowych, poprzez ocenę czynników środowiskowych - wpływ parametrów atmosferycznych i stężenia alergenów zewnątrzpochodnych na częstość zaostrzeń, aż po możliwości skutecznej terapii. Szczególną uwagę zwróciłam na fenotyp astmy ze współistniejącą nadwrażliwością na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne (tzw. chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ). Prowadziłam badania epidemiologiczne dotyczące częstości występowania reakcji oddechowych po NLPZ w populacji europejskiej. Badałam również wpływ swoistej metody terapii astmy z nadwrażliwością na aspirynę jaką jest desensytyzacja i podawanie aspiryny na objawy ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ.

Jedną z typowych cech astmy jest przebudowa (remodeling) dróg oddechowych, która koreluje z ciężkością choroby i przyczynia się do rozwoju nieodwracalnej obturacji oskrzeli. Procesowi temu towarzyszy przebudowa naczyń krwionośnych i angiogeneza (tworzenie nowych naczyń). Proces ten wynika m.in. z zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami pro i antyproliferacyjnymi i ich przesunięcia w kierunku nadmiernej stymulacji angiogenezy.

W moich badaniach, których wyniki zostały opublikowane w pracy „Angiopietin-2 concentration in serum is associated with severe asthmaphenotype”, oceniałam stężenie czynników proangiogennych (angiopoetyny 1 i 2, czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego-VEGF i osteopontyny) w surowicy pacjentów z różnymi fenotypami astmy oraz związek ich stężenia z ciężkością procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych. Do badania włączyłam grupę 96 pacjentów chorych na astmę oskrzelową (w tym 45 pacjentów z astmą ciężką i 51 osób niespełniających kryteriów astmy ciężkiej) oraz grupę 30 osób zdrowych, bez

cech atopii. Wykazałam, że stężenie angiopoetyny-2 w surowicy pacjentów z astmą było ponad trzykrotnie wyższe niż u osób zdrowych ($4,9 \pm 0,35$ vs $1,38 \pm 0,14$ ng/ml; $p < 0,0001$). Co więcej, stężenie angiopoetyny-2 było istotnie wyższe u osób z astmą ciężką ($6,04 \pm 0,46$ vs $3,84 \pm 0,43$; $p < 0,0001$) i korelowało z zapotrzebowaniem na glikokortykosteroidy wziewne oraz z ciężkością obturacji w badaniach czynnościowych układu oddechowego. Stężenie angiopoetyny-2 korelowało również z liczbą zaostrzeń, hospitalizacji oraz liczbą interwencji pogotowia ratunkowego spowodowanych napadem duszności. Nie odnotowałam natomiast związku stężenia angiopoetyny-2 z liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej, poziomem eozynofilowego białka kationowego (ECP) oraz całkowitym poziomem przeciwciał w klasie IgE. Nie zaobserwowałam różnic w stężeniu angiopoetyny-2 pomiędzy pacjentami z astmą atopową i nieatopową, grupami chorych charakteryzującymi się różnymi wartościami wskaźnika BMI, nadwrażliwością na NLPZ lub jej brakiem czy paleniem tytoniu. Ocenie poddałam również inne czynniki angiopoetycznej stwierdziłam, że zarówno stężenie angiopoetyny-1 ($68,8 \pm 2,7$ vs $56,4 \pm 9,3$ pg/ml; $p < 0,05$) jak i VEGF ($424,5 \pm 27,8$ vs $255 \pm 45,4$ vs pg/ml; $p < 0,01$) było istotnie wyższe u pacjentów chorych na astmę w porównaniu do osób zdrowych, natomiast nie zaobserwowałam różnic w stężeniu tych związków w odniesieniu do ciężkości przebiegu choroby. W grupie pacjentów z astmą ciężką stężenie VEGF było istotnie wyższe u osób z współistniejącą nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne i aspirynę.

W moich badaniach podjęłam się również analizy cytokin hemopoetycznych u pacjentów z różnymi fenotypami astmy (praca „Stem cell factor and its soluble receptor (c-kit) in serum of asthmatic patients- correlation with disease severity”). Czynnikiem komórek macierzystych-SCF jest plejotropową cytokiną odpowiedzialną za rozwój komórek tucznych i komórek macierzystych, aktywację eozynofili oraz chemotaksję i przeżycie bazofilów. Celem badania była ocena stężenia SCF w surowicy pacjentów chorujących na astmę oskrzelową. Do badania włączyłam grupę 88 osób chorych na astmę oraz 21 osób zdrowych. Stężenie SCF w surowicy pacjentów chorych na astmę było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (1010 ± 37 pg/ml vs 799 ± 33 pg/ml; $p < 0,001$), było również istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z astmą ciężką w porównaniu do osób z astmą nieciężką (1054 ± 41 vs 819 ± 51 pg/ml; $p < 0,01$). Stężenie SCF było istotnie wyższe u pacjentów przyjmujących większe dawki glikokortykosteroidów wziewnych w celu uzyskania kontroli astmy, nie korelowało natomiast z eozynofilią we krwi obwodowej czy stężeniem ECP.

Czynnik komórek macierzystych jest cytokiną działającą poprzez receptor błonowy c-kit, który po złuszczeniu może przybierać formę rozpuszczalną i działać jako antagonistą SCF. W moich badaniach wykazałam, że poziom receptora c-kit jest istotnie wyższy w grupie chorych z astmą nieciężką w porównaniu zarówno do osób zdrowych ($95,8 \pm 8,5$ vs $57,7 \pm 4,18$ ng/ml; $p < 0,05$) jak i osób z astmą ciężką ($95,8 \pm 8,5$ ng/ml vs 62 ± 4 ng/ml; $p < 0,01$).

Stężenie rozpuszczalnego c-kit korelowało dodatnio z wartościami parametrów wentylacyjnych oznaczanych w spirometrii (wartością natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej odniesionej do wartości należnej ($R=0,45$; $p<0,001$) i MEF25% wartości należnej ($R=0,33$; $p<0,01$) oraz odwrotnie z konieczną do kontroli objawów choroby dawką glikokortykosteroidów wziewnych ($R=-0,26$; $p<0,01$). Tak więc u pacjentów z astmą ciężką dochodziło do wzmożonej produkcji plejotropowej cytokiny jaką jest SCF i zaburzenia mechanizmu regulacji poprzez zwiększenie produkcji rozpuszczalnego receptora c-kit. W badanej grupie chorych oceniłam również stężenie SCF i c-kit u osób z różnymi fenotypami astmy wykazując, że astma atopowa wiąże się z niższym stężeniem c-kit niż astma nieatopowa ($87\pm 8\text{ng/ml}$ vs $67,5\pm 5\text{ng/ml}$; $p<0,05$). Nie wykazałam różnic w stężeniu SCF pomiędzy tymi dwiema grupami chorych. Nie wykazałam również różnic w stężeniu SCF u osób z astmą i nadwrażliwością na aspirynę oraz pacjentów tolerujących aspirynę i NLPZ, ale u osób z triadą aspirynową (współwystępowaniem astmy, polipów nosa i nadwrażliwości na NLPZ/aspirynę) stężenie c-kit było istotnie wyższe.

Jednym z istotniejszych czynników wpływających niekorzystnie na przebieg chorób obturacyjnych są zaostrzenia choroby podstawowej, wiążące się ze zwiększoną śmiertelnością. W badaniu epidemiologicznym pt. „Environmental factors affecting seasonality of ambulance emergency service visits for exacerbations of asthma and COPD” analizowałam czynniki środowiskowe, które mogą wpływać na zaostrzenia chorób obturacyjnych. Analizie zostały poddane dane uzyskane z bazy Pogotowia Ratunkowego dotyczące 4023 interwencji z powodu duszności z obturacją w latach 2007-2008. W badaniu wykazałam, istotną sezonowość zaostrzeń astmy i Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (POChP). Najwyższa częstość interwencji obserwowana była w miesiącach zimowych – (w przypadku astmy w styczniu i lutym) a ponad dwukrotnie niższa w sierpniu. W przypadku zaostrzeń POChP notowana liczba zaostrzeń była najwyższa w marcu a najniższa w lipcu. Zwiększona częstość interwencji z powodu zarówno astmy oskrzelowej jak i POChP istotnie statystycznie korelowała z liczbą zakażeń wirusem grypy. Zaobserwowałam również słabą korelację liczby interwencji ze stężeniem pyłków drzew u osób z astmą oskrzelową ($R=0,269$; $p<0,01$). Analizie poddałam szereg parametrów meteorologicznych (np. ciśnienie atmosferyczne, średnią temperaturę dobową, wilgotność, prędkość wiatru, punkt rosy) i stwierdziłam, że liczba interwencji z powodu zaostrzeń zarówno astmy jak i POChP odwrotnie korelowała z wartością punktu rosy. W przypadku POChP zaobserwowałam słabą korelację częstości interwencji z wilgotnością powietrza oraz słabą korelację z opadami śniegu.

Jednym z często wyodrębnianych fenotypów astmy oskrzelowej jest astma oskrzelowa ze współistniejącą nadwrażliwością na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ze względu na fakt, iż ten fenotyp koreluje również z ciężkim zapaleniem toczącym się w górnych drogach oddechowych (nieżyt nosa i polipy nosa) nazywany jest chorobą dróg

oddechowych zaostrzaną przez NLPZ (NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease- N-ERD). Ta postać astmy oskrzelowej postrzegana jest jako szczególnie ciężka, pacjenci z N-ERD wymagają wyższych dawek leków, częstszego stosowania glikokortykosteroidów doustnych, osiągają też niższe wartości spirometryczne.

W badaniu przeprowadzonym w ramach sieci doskonałości Ga2lena pt. „Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (Ga2len) survey”, opublikowanym w *Allergy* w 2016 roku, podjęłam się analizy częstości zgłaszania objawów oddechowych po przyjęciu niesterydowych leków przeciwzapalnych w populacji europejskiej. Badanie ankietowe będące wynikiem współpracy międzynarodowej przeprowadzone zostało w 22 ośrodkach z 15 europejskich krajów. Ankietę zawierającą pytania dotyczące reakcji oddechowych występujących w ciągu 3 godzin od przyjęcia leku z grupy NLPZ oraz pytania dotyczące objawów astmy oskrzelowej, przewlekłego nieżytu nosa i zatok oraz chorób alergicznych wypełniło 62 737 uczestników.

Częstość reakcji nadwrażliwości w populacji badanej wynosiła średnio 1,9% jednak w niektórych ośrodkach, w tym trzech miastach z Polski, ich częstość była nawet dwukrotnie wyższa od średniej. Nadwrażliwość na NLPZ częściej występowała u kobiet (2,4% populacji), osób z rozpoznaną astmą oskrzelową (7,6%) i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok (5,9%). Zaobserwowałam również częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości w grupie osób palących (2,4% populacji). Za pomocą wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazałam związek występowania reakcji nadwrażliwości z współwystępowaniem astmy, przewlekłego nieżytu nosa, palenia i płci żeńskiej. Zaobserwowano ponad czterokrotnie wyższą częstość reakcji nadwrażliwości u osób, które zgłaszały, że przynajmniej raz w życiu były hospitalizowane z powodu zaostrzenia objawów astmy, co potwierdza hipotezę, że pacjenci chorzy na astmę z nadwrażliwością na NLPZ charakteryzują się cięższym przebiegiem choroby i częściej wymagają interwencji. Zwraca uwagę fakt, że jednym z potencjalnych czynników rozwoju nadwrażliwości na NLPZ może być ekspozycja na czynniki środowiskowe. Osoby zgłaszające reakcje nadwrażliwości częściej były palaczami oraz paliły istotnie więcej papierosów na dobę niż osoby bez reakcji nadwrażliwości w wywiadzie. Analizując częstość występowania reakcji w populacji europejskiej zaobserwowano, że polskie miasta, w których reakcje nadwrażliwości były najczęstsze (Katowice 4,9%, Kraków 4,8%, Łódź 4,4%) należą do jednych z najbardziej zanieczyszczonych w Europie. Objawy oddechowe po przyjęciu NLPZ związane są silnie z objawami astmy oskrzelowej. W grupie raportującej reakcje nadwrażliwości trzykrotnie częściej uczestnicy zgłaszali, że mieli kiedykolwiek rozpoznaną astmę, pięciokrotnie częściej byli hospitalizowani z powodu astmy, częściej mieli aktualne objawy astmy i częściej przyjmowali leki na astmę. Na uwagę zasługuje fakt, że u osób z reakcją nadwrażliwości objawy astmatyczne pojawiały się później (średnio w wieku 20 lat) niż u osób nie zgłaszających nadwrażliwości (średnio w wieku 13 lat). Objawy

ze strony nosa zgłaszane były przez ponad połowę osób raportujących reakcję nadwrażliwości na NLPZ (52,7%), trzykrotnie więcej pacjentów spełniało kryteria rozpoznania przewlekłego nieżyty nosa i zatok (wg. EPOS) w porównaniu do grupy nie zgłaszającej reakcji. Mimo, iż tradycyjnie nadwrażliwość na NLPZ kojarzona jest z współwystępującą astmą i nieżytem nosa/polipami (triada aspirynowa) interesujące jest, że w naszej populacji badanej aż 52% osób nie zgłaszało objawów ani astmy ani nieżyty nosa.

U pacjentów z astmą ciężką często trudno jest uzyskać kontrolę choroby za pomocą dostępnych leków. Jedną z postulowanych metod terapii swoistej u chorych z astmą i nadwrażliwością na NLPZ jest desensytyzacja na aspirynę (kwas acetylosalicylowy) i jej przewlekłe podawanie. Do badania opublikowanego w *Allergy Asthma Proceedings* w 2016 roku pt. „Clinical benefits of aspirin desensitization in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease are not related to urinary eicosanoid release and are accompanied with decreased urine creatinine” włączyłam grupę 16 pacjentów z astmą oskrzelową, przewlekłym nieżytem nosa i zatok oraz z potwierdzoną nadwrażliwością na NLPZ. U chorych przeprowadziłam kilkuniedniową procedurę desensytyzacji na aspirynę i następnie kontynuowałam terapię kwasem acetylosalicylowym w dawce 325mg dwa razy na dobę przez okres trzech miesięcy. Stan tolerancji na kwas acetylosalicylowy udało się osiągnąć u 14 pacjentów. U dwóch osób mimo uzyskania ustąpienia objawów oddechowych utrzymywały się przewlekłe pokrzywki. Celem badania była ocena wpływu leczenia aspiryną na objawy ze strony dróg oddechowych, zarówno objawy astmatyczne jak i objawy nieżyty nosa. W trakcie trzech miesięcy obserwacji nie stwierdziłam istotnego wzrostu parametrów czynnościowych ze strony układu oddechowego ani poprawy jakości życia związanej z astmą. W trakcie trzymiesięcznego okresu obserwacji nie zmieniałam dawek stosowanych leków (zarówno glikokortykosteroidów wziewnych, donosowych, beta 2 mimetyków ani leków przeciwleukotrienowych). Obserwowałam natomiast przejściową poprawę kontroli astmy po pierwszym miesiącu terapii (ACT 23,88 \pm 0,5 vs 22,3 \pm 0,4; $p < 0,05$). Terapia aspiryną istotnie wpłynęła na objawy ze strony górnych dróg oddechowych - u pacjentów obserwowałam zmniejszenie nasilenia objawów nieżyty nosa (23,2 \pm 2,7 vs 12,2 \pm 2,9; $p < 0,01$) po pierwszym miesiącu terapii oraz istotną poprawę węchu ocenianą za pomocą testu „Sniffin Sticks” zarówno po miesiącu (1,2 \pm 0,3 vs 4,9 \pm 1,3; $p < 0,05$) jak i 3 miesiącach terapii (1,2 \pm 0,3 vs 5,7 \pm 1,4; $p < 0,01$). W celu obiektywizacji objawów ze strony nosa, u pacjentów przed i po trzech miesiącach terapii wykonałam badanie rezonansu magnetycznego zatok i zaobserwowałam, że terapia kwasem acetylosalicylowym nie wpłynęła na parametry obrazowe oceniane za pomocą pomiaru grubości błony śluzowej w zatokach oraz skali Lund-Mackaya. Badanie miało również na celu ocenę bezpieczeństwa terapii kwasem acetylosalicylowym. W trakcie trzech miesięcy obserwacji nie obserwowałam istotnych zmian w parametrach morfologicznych krwi (włączając w to liczbę płytek) ani podwyższenia

parametrów wątrobowych. Mimo, że nie stwierdziłam istotnego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy to zaobserwowałam istotny spadek stężenia kreatyniny w moczu pacjentów (187+/-32mg/ml vs 55+/-7,8mg/ml; $p < 0,05$). W badaniu oceniałam stężenie metabolitów szlaku arachidonowego w moczu. Nie obserwowałam istotnych zmian w stężeniu badanych metabolitów (leukotrienu E₄-LTE₄, całkowitego metabolitu leukotrienów cysteinylowych ani metabolitu prostaglandyny D) ale kiedy wyniki odniosłam do stężenia kreatyniny w moczu zaobserwowano istotny wzrost stężenia metabolitu leukotrienów i metabolitu prostaglandyny D po 3 miesiącach terapii i wzrost stężenia LTE₄ po miesiącu terapii.

W publikacji pt. „Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply the new classification in real practice?” opublikowanej w *Allergy Asthma Immunology Research* w 2015 roku przedstawiłam schemat diagnostyczny u pacjenta z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne. Publikacja ta omawia wytyczne Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, które zostały opracowane przez Grupę Roboczą, której byłam sekretarzem. W publikacji proponujemy siedmiostopniową strategię diagnostyczną, która uwzględnia wszystkie typy reakcji nadwrażliwości na NLPZ. Pierwsze cztery kroki oparte są na analizie danych z wywiadu, które pozwalają na przybliżone określenie z jakim typem reakcji nadwrażliwości mamy do czynienia. Dopiero po dokładnej analizie danych z wywiadu możliwy jest dalszy wybór procedur diagnostycznych, które muszą zostać wykonane w specjalistycznym gabinecie alergologicznym np. potwierdzenie/wykluczenie krzyżowej reaktywności na inne NLPZ, wykonanie testów skórnych w przypadku postaci reakcji nadwrażliwości immunologicznej oraz wykonanie testu prowokacji doustnej, donosowej lub wziewnej z lekiem podejrzanym o wywołanie reakcji nadwrażliwości. Powyższa publikacja w sposób praktyczny ukazuje jak istotne w postawieniu diagnozy jest zrozumienie patomechanizmu poszczególnych reakcji nadwrażliwości na NLPZ, które pociąga za sobą wybór odpowiednich metod diagnostycznych i wpływa na decyzję o postępowaniu w przypadku poszczególnych typów nadwrażliwości.

W publikacji pt. „Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: diagnostic approach in patients with chronic rhinosinusitis” opublikowanej w *Current Allergy Asthma Reports* w 2015 roku omówiona została Choroba Dróg Oddechowych Zaostrzana przez NLPZ, z uwzględnieniem nowości dotyczących patogenezы choroby, podejścia diagnostycznego - czułości i swoistości poszczególnych metod diagnostycznych, wskazań i przeciwwskazań. Oprócz metod diagnostyki *in vivo* omówiono przydatność różnych postulowanych metod diagnostyki *in vitro* począwszy od testów ELISA oceniających uwalnianie leukotrienów, poprzez badanie uwalniania kwasu 15 hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE) przez leukocyty krwi obwodowej, aż po najnowsze badania oznaczania profilu eikozanoidów w kondensacie powietrza wydychanego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).*
w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstawanie.

5.1 Podsumowanie dorobku naukowego

Dane bibliometryczne (stan na dzień 15.09.2016)

Łączny współczynnik IF według roku publikacji wynosi **99,516** (w tym **23,453** przypada na publikacje oryginalne w których jestem pierwszym autorem).

Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów i wydań specjalnych) wynosi **724** punkty w tym **131** przypada na prace w których jestem pierwszym autorem.

Jestem autorem i współautorem **19** oryginalnych publikacji naukowych, w tym w **14** czasopismach z listy filadelfijskiej (suma punktów z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji **IF 55,963 MNiSW 379**), **11** publikacji poglądowych, w tym **6** opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (suma punktów **IF 25,212, MNiSW=192**, z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji).

Dodatkowo jestem autorką dwóch rozdziałów w publikacjach książkowych.

Liczba cytowań moich prac wynosi **439** według źródła ISI Web of Science, **563** według źródła Scopus.

Indeks Hirsha wynosi **8** (źródło: ISI Web of Science Core Collection) i **10** (źródło: Scopus).

Jestem autorką lub współautorką **54** doniesień zjazdowych na kongresach krajowych i międzynarodowych (European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, American Academy of Allergy Asthma and Immunology).

Szczegółowa lista publikacji i analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przedstawiona jest w odrębnym dokumencie.

5.2 Tematyka badań podjętych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Na początku mojej pracy badawczej zajmowałam się rolą komórek prekursorowych leukocytów w patogenezie astmy oskrzelowej (1,2). Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą o podłożu zapalnym, w której patogenezie istotną rolę odgrywają komórki układu immunologicznego wywodzące się z prekursorów szpikowych. Kiedyś uważano, że proces hemopoetyzy zachodzi jedynie w szpiku kostnym, obecnie wiadomo, iż niedojrzałe komórki prekursorowe mogą być mobilizowane ze szpiku kostnego do krwi obwodowej i tkanek, gdzie

może zachodzić ich dojrzewanie i końcowe różnicowanie. Według jednej z hipotez ekspozycja na alergen w drogach oddechowych i lokalna produkcja cytokin hemopoetycznych i chemotaktycznych może prowadzić do wyrzutu komórek prekursorowych ze szpiku i rekrutacji do dróg oddechowych. W badaniu opublikowanym w 2008 roku (1) oceniałam występowanie komórek prekursorowych leukocytów oraz prekursorów eozynofilowych we krwi obwodowej pacjentów z astmą i osób zdrowych. Odsetek prekursorów leukocytranych (mediana, 0,06% vs 0,016%) oraz prekursorów eozynofilowych (mediana, 0,046% vs 0,004%) był istotnie wyższy u pacjentów chorujących na astmę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Pacjenci z astmą ciężką mieli istotnie wyższy odsetek prekursorów leukocytranych (0,12% vs 0,035%) oraz eozynofilowych (0,102% vs 0,019%) w porównaniu do pacjentów z astmą lekką. Liczba prekursorów leukocytranych i eozynofilowych wykazywała odwrotną korelację z wartością FEV1% wartości należnej ($r = -0,4$ i $r = -0,35$) i korelowała z dawką glikokortykosteroidów wziewnych ($r = 0,63$ i $r = 0,65$).

W kolejnej pracy (2) opisałam wyniki badań wpływu wziewnej prowokacji aspirynowej na mobilizację komórek prekursorowych ze szpiku. Do badania włączyłam 17 pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na aspirynę, u których przeprowadziłam wziewne prowokacje z aspiryną lizynową. Oznaczono liczbę prekursorów eozynofilowych i leukocytranych we krwi obwodowej w następujących punktach czasowych: przed podaniem placebo, 1 godzinie po podaniu placebo i 20 godzin po podaniu placebo oraz przed prowokacją z aspiryną, po godzinie od wystąpienia reakcji w trakcie prowokacji i po 20 godzinach od reakcji. U 13 pacjentów prowokacja była dodatnia u 6 osób obserwowano izolowane reakcje oskrzelowe a u 7 rozwinęły się objawy układowe. U pacjentów z dodatnim wynikiem prowokacji, odsetek prekursorów leukocytranych wzrósł istotnie po 1 godzinie i po 20 godzinach po prowokacji (z 0,04% przed prowokacją, 0,066% w pierwszej godzinie i 0,073% w 20 godzinie; $p < 0,05$). Odsetek prekursorów eozynofilowych wzrósł istotnie z 0,017% przed prowokacją do 0,04% ($p < 0,05$) w 20 godzinie po prowokacji. Wzrost prekursorów leukocytranych i eozynofilowych w 20 godzinie po prowokacji był istotny tylko u pacjentów z reakcjami układowymi. U pacjentów z dodatnim wynikiem prowokacji obserwowałam istotny wzrost stężenia eotaksyny 2 w surowicy. Powyższe dwa badania były finansowane w ramach grantu promotorskiego finansowanego przez Komitet Badań Naukowych.

W kolejnych latach realizowałam badania w ramach międzynarodowej współpracy – sieć doskonałości Ga2len. Byłam odpowiedzialna za prowadzenie dwóch badań epidemiologicznych w ośrodku łódzkim. Wyniki pierwszego wieloośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego (projekt SARI) zostały opublikowane w dwóch artykułach (3,4). W badaniu Burney i wsp. (3) celem była ocena poziomu selenu w osoczu krwi obwodowej pacjentów z astmą oskrzelową. Wykazano, że stężenie selenu w osoczu różni się znacząco między badanymi ośrodkami wahając się od 116,3 $\mu\text{g/l}$ w Palermo do 67,7 $\mu\text{g/l}$

w Wiedniu. W badaniu metodą meta-analizy nie wykazano związku pomiędzy występowaniem astmy a stężeniem selenu w osoczu, natomiast kiedy przeanalizowano dane z poszczególnych ośrodków okazało się, że w ośrodku łódzkim wyższe stężenie selenu w osoczu wiązało się z efektem protekcyjnym i rzadszym występowaniem astmy (OR: 0,48; 95% CI: 0,29-0,78). W badaniu Shaheen S. w wsp. (4) wykazano, że częste stosowanie paracetamolu jest związane z występowaniem astmy oskrzelowej. Zależność ta obserwowana była we wszystkich ośrodkach.

Kontynuacją badania SARI było wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne Ga2len Survey w którym uczestniczyły 22 ośrodki z 15 krajów europejskich. Część wyników badania dotyczących częstości oddechowych reakcji nadwrażliwości na NLPZ w populacji europejskiej, które opracowywałam, została włączona do dysertacji. Wyniki badania Ga2len Survey publikowane były również w kolejnych artykułach (5,6). Celem badania, którego wyniki opublikowano w artykule pt. „GA2LEN network of excellence. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults.” (5) była ocena spadku parametrów wentylacyjnych (FEV1/FVC po leku rozszerzającym) u pacjentów z astmą, przewlekłym nieżytem nosa i zatok oraz atopią. Do eksperymentu zakwalifikowano 3337 uczestników, którzy wypełnili dane ankietowe oraz mieli wykonane badania spirometryczne przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, w grupie badanie znalazły się osoby z astmą, z przewlekłym nieżytem nosa i zatok oraz osoby nie cierpiące na powyższe choroby. W badaniu wykazałam, że pacjenci z astmą mają istotnie niższe wartości FEV1/FVC po leku rozszerzającym oskrzelową w porównaniu z grupą kontrolną oraz, że różnica pomiędzy grupami wzrasta wraz z wiekiem badanych. Natomiast osoby atopowe (bez astmy) oraz osoby z przewlekłym nieżytem nosa i zatok nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Nie obserwowałam również szybszego spadku parametrów wentylacyjnych w grupie z atopią wraz z wiekiem uczestników badania. Co interesujące nie udało się wykazać, że przyjmowanie wziewnych glikokortykosteroidów wpływa na wolniejszy spadek wartości FEV1/FVC po rozkurczu.

Celem kolejnego badania będącego wynikiem Ga2len Survey (6) była walidacja definicji przewlekłego nieżytu nosa i zatok (PNNZ) opartego o pytania ankietowe. W wyniku badania ankietowego (zawierającego pytania dotyczące objawów przewlekłego nieżytu nosa i zatok) uzyskano odpowiedzi od 36 790 pacjentów z 11 ośrodków europejskich. W drugim etapie badania zbadano 1700 osób w trakcie wizyt w ośrodkach uczestniczących w projekcie – w wyniku analizy danych wyodrębniono 652 osoby z grupy kontrolnej, 469 osób z astmą bez nieżytu nosa i zatok oraz 168 osób z współistniejącą astmą i nieżytem nosa i zatok. Ponieważ w obu fazach badania pacjentom zostały zadane powtórnie te same pytania dotyczące objawów nieżytu nosa i zatok, możliwa była ocena powtarzalności zgłaszanych objawów. Oceny powtarzalności dokonano metodą statystycznego testu kappa Cohena. Dodatkowo,

w ośrodkach wykonano badania endoskopowe jamy nosowej u 342 osób i porównano wyniki badania ankietowego z wynikami badania endoskopowego. Powtarzalność rozpoznania PNNZ

w badaniach ankietowych wynosiła 91,8% (wartość kappa niestandardyzowana 39,6). Powtarzalność była wysoka w odniesieniu do wszystkich pytań ankietowych. Wykazano też istotny związek pomiędzy zgłaszanymi objawami a wynikami badania endoskopowego i zgłaszaną przez uczestników badania uprzednią diagnozą lekarską PNNZ. Spośród osób zgłaszających objawy PNNZ 62% miało cechy zapalenia błony śluzowej nosa i zatok w badaniu endoskopowym. W przypadku osób z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa, częściej stwierdzano zmiany w badaniu endoskopowym u osób objawowych.

W latach 2010 i 2011 byłam sekretarzem grupy roboczej „Diagnosis and Management of Hypersensitivity to Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs” w ramach sekcji ENDA (European Network of Drug Allergy) przy Europejskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii Klinicznej (EAACI). W ramach prac grupy roboczej zostały opublikowane dwie publikacje (7,8) stanowiące oficjalne stanowiska EAACI. W publikacji z 2011 roku (7) przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat reakcji nadwrażliwości o różnym patomechanizmie na leki z grupy NLPZ. Dokonano analizy wiedzy na temat patomechanizmów, obrazu klinicznego i przebiegu reakcji nadwrażliwości, oceniono przydatność metod diagnostycznych i postępowania w różnych typach reakcji. W kolejnej publikacji (8) przedstawiono stanowisko Grupy Roboczej i sekcji ENDA proponujące nową klasyfikację reakcji nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ.

Jako członek zespołu badawczego uczestniczyłam w pracach nad związkiem białek wiążących się z integralnością nabłonka w drogach oddechowych a ryzykiem wystąpienia astmy, alergii i infekcji górnych dróg oddechowych u olimpijczyków. W badaniach wykazano, że obniżenie stężenia białka Clara Cell CC16 wiąże się za zwiększoną podatnością na infekcje górnych dróg oddechowych (9).

Również jako członek zespołu badawczego uczestniczyłam w opracowaniu danych dotyczących kohorty pacjentów z astmą ciężką/oporną, w badaniach tych wykazano, że czynnikiem ryzyka rozwoju tej postaci astmy jest płeć żeńska, wywiad w kierunku świstów w dzieciństwie, nadwrażliwość na NLPZ i otyłość. Zaobserwowano, że u pacjentów z astmą ciężką trzykrotnie częściej wykrywane są przeciwciała w klasie IgE przeciwko enterotoksynom gronkowcowy oraz, że stężenie przeciwciał jest wyższe u pacjentów z niższymi parametrami wentylacyjnymi (10).

Prowadziłam również badania nad patogenezą polipów nosa. W pracy z 2005r. wykazano, że lek przeciwhistaminowy desloratadyna powoduje zmniejszenie aktywacji zarówno komórek tłuszczowych jak i eozynofiliów pozyskanych z polipów nosa osób z przewlekłym nieżytem nosa i zatok (11). W kolejnym badaniu porównywano generację mediatorów 15-HETE, LTC₄, ECP i tryptazy przez komórki pozyskane przez dyspersję polipów

nosa pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa i zatok tolerujących i nadwrażliwych na aspirynę i NLPZ. W badaniu wykazano zwiększoną generację ECP przez komórki polipów. Wykazano również, że u osób z nadwrażliwością, aspiryna powoduje zwiększoną generację kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (12).

Współuczestniczyłam ponadto w tworzeniu dokumentów i wytycznych ENDA EAACI (14,15) dotyczących wzoru międzynarodowego „paszportu” Allergy Pass dla osób z reakcjami nadwrażliwości na leki oraz wytycznych dotyczących diagnostyki „*in vitro*” w tych reakcjach.

Jestem również współautorem łącznie 7 prac poglądowych (16-20), w tym 6 w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, dotyczących głównie problematyki astmy oskrzelowej, przewlekłego nieżytu nosa i zatok oraz nadwrażliwości na NLPZ. Dwie z publikacji zostały włączone do dysertacji.

1. **Makowska J**, Grzegorzczak J, Cieslak M, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Recruitment of CD34+ progenitor cells into peripheral blood and asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Oct;101(4):402-6.

IF 2, 353; MNiSW 20

2. **Makowska J**, Grzegorzczak J, Bieńkiewicz B, Woźniak M, Kowalski ML. Systemic responses after bronchial aspirin challenge in sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2): 348-54.

IF 9,773; MNiSW 24

3. Peter Burney, James Potts, **Joanna Makowska**, Marek Kowalski et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GA²LEN project. *Allergy* 2008; 63: 865–871

IF 6,204; MNiSW 24

4. Shaheen S, Potts J, Phillips J, Gnatiuc L, **Joanna Makowska**, Marek Kowalski, et al. The relation between paracetamol use and asthma: a European case-control study. *European Respiratory Journal* 2008;32:1231-36

IF 5,545; MNiSW 24

5. Obaseki D, Potts J, Joos G, Baelum J, Haahtela T, Ahlström M, Matricardi P, Kramer U, Gjomarkaj M, Fokkens W, **Makowska J**, Todo-Bom A, Toren K, Janson C, Dahlen SE, Forsberg B, Jarvis D, Howarth P, Brozek G, Minov J, Bachert C, Burney P; GA²LEN network of excellence. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy.* 2014;69(9):1205-14.

IF 6,028; MNiSW 45

6. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lötvall J, Cardell LO, Gunnbjörnsdóttir M, Thilising T, Matricardi P, Krämer U, **Makowska JS**, Brozek G, Gjomarkaj M, Howarth P, Loureiro C, Toskala E, Fokkens W, Bachert C, Burney P, Jarvis D. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA² LEN study. *Allergy.* 2011;66(4):556-61.

IF 6,271; MNiSW 45

7. Kowalski ML, **Makowska JS**, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA²LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;66 (7):818-29

IF 6,271; MNiSW 45

8. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, **Makowska J**. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32. **IF 5,995;MNI SW 45**
9. Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M, Moskwa S, **Makowska JS**, Krysztofiak H, Kowalski ML. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir Res*. 2014; 15 (45):10 **IF 3,093;MNI SW 35**
10. Kowalski ML, Cieślak M, Pérez-Novo CA, **Makowska JS**, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):32-8. **IF 6,271; MNI SW 45**
11. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Woźniak J, **Makowska J**, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy* 2005 60(1):80-85 **IF 4,12; MNI SW 24**
12. Lewandowska-Polak A, Jędrzejczak-Czechowicz M, **Makowska JS**, Jarzębska M, Jankowski A, Kowalski ML. Lack of Association Between Aspirin-Triggered 15-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Release and Mast Cell/Eosinophil Activation in Nasal Polyps From Aspirin-Sensitive Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(7): 507-513 **IF 2,269; MNI SW 20**
13. Makowski M, Smorağ I, Bissinger A, Grycewicz T, Masiarek K, **Makowska J**, Grabowicz W, Lubiński A, Baj Z. Effect of sinus rhythm restoration on platelet function in patients with lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014; 172(1):e22-3. **IF 4,036; MNI SW 40**
14. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, Blanca M, Bonadonna P, Burbach G, Calogiuri G, Caruso C, Celik G, Cernadas J, Chiriac A, Demoly P, Oude Elberink JN, Fernandez J, Gomes E, Garvey LH, Gooi J, Gotua M, Grosber M, Kauppi P, Kvedariene V, Laguna JJ, **Makowska J**, Mosbech H, Nakonechna A, Papadopolous NG, Ring J, Romano A, Rockmann H, Sargur R, Sedlackova L, Sigurdardottir S, Schnyder B, Storaas T, Torres M, Zidarn M, Terreehorst I. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*, 2016 May 4. doi: 10.1111/all.12929 **IF 6,335; MNI SW 45**
15. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas JR, Vultaggio A, Brockow K, Caubet JC, **Makowska J**, Nakonechna A, Romano A, Montanez MI, Laguna JJ, Zanoni G, Gueant JL, Oude Elberink H, Fernandez J, Viel S, Demoly P, Torres MJ; In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. *Allergy* 2016; 17. doi:10.1111/all.12886 **IF 6,335, MNI SW 45**
16. **Makowska J**, Makowski M, Kowalski ML. NSAIDs hypersensitivity: When and how to desensitize. *Current Treatment Options in Allergy*, 2015; 2(2): 124–140.
17. Kowalski ML, **Makowska JS**, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Niżankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Tytuł: Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) - klasyfikacja, rozpoznawanie i leczenie: przegląd EAACI/ENDA *Alerg. Astma Immunol.*: 2011 : T. 16, nr 2, s. 57-70 **MNI SW 7**
18. Kowalski ML, **Makowska JS**. Aspirin-exacerbated respiratory disease. An update on diagnosis and management. *Allergy Clin. Immunol. Int.* : 2006 : Vol. 18 (4): 140-149 **MNI SW 3**
19. Kowalski ML, **Makowska JS**. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat. Respir. Med.* 2006;5(6):399-406 **MNI SW 3.**
20. **Makowska J, Kowalski ML**. Tytuł: Leczenie astmy oskrzelowej. Wytuczne GINA 2006.: *St. Zdr.*: 2007;46 (50): 41-44.

Byłam współautorem 54 doniesień na konferencjach naukowych, w tym 17 na zjazdach międzynarodowych. Dodatkowo jestem autorem 2 rozdziałów w podręcznikach: rozdziału "Nadwrażliwość na leki" Interna Szczeklika (w kolejnych 6 wydaniach) oraz rozdziału "Leczenie przeciwbakteryjne w zakażeniach stawów, kości i tkanek miękkich" w podręczniku "Leczenie przeciwbakteryjne" Adam Antczak.

Łączna liczba publikacji wynosi 34, w tym w czasopismach z listy filadelfijskiej, w dziewięciu z nich jestem pierwszym autorem i w pięciu ostatnim.

5.3 Nagrody i wyróżnienia

- 1) Nagroda Rektora za cykl publikacji w roku 2015.
- 2) Grant wyjazdowy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego – konferencja European League of Rheumatism w Rzymie (2015).
- 3) Nagroda Rektora zespołowa naukowa I stopnia za redakcję, przygotowanie i współautorstwo dwóch artykułów będących oficjalnymi stanowiskami „Europejskiej Akademii Alergologii, Astmy i Immunologii Klinicznej” na temat „Nadwrażliwość na Niesteroïdowe Leki Przeciwzapalne” cykl publikacji (2014).
- 4) Nagroda na Konferencji European Academy of Allergology ad Clinical Immunology w Kopenhadze za pracę "Arachidonic acid metabolism following aspirin (ASA) desensitization in patients with NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease (NERD)" (2014).
- 5) Travel grant American Academy of Allergy, Asthma and Immunology- prezentacja pracy "Increased levels of proangiogenic factors in sera of patients with asthma and their correlation with asthma severity" (2010).
- 6) Nagroda zespołowa Ministra Zdrowia za cykl publikacji (2009) za cykl publikacji dotyczących problematyki patomechanizmu ciężkiej postaci astmy z nadwrażliwością na aspirynę.
- 7) Travel grant American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, prezentacja pracy "Correlation of Hemopoietic and Eosinophil Progenitors in Peripheral Blood of Asthmatic Subjects with Disease Severity" (2007).
- 8) Nagroda Polskiego Towarzystwa Alergologicznego im M Obtulowicza II miejsce najlepsza praca doktorska w dziedzinie alergologii (2006).
- 9) Travel grant European Academy Allergy, Asthma and Clinical Immunology (2006).
- 10) Nagroda zbiorowa Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczących alergologii (2006).

- 11) Nagroda za prezentację na XIV EAACI and World Allergy Organization Conference w Monachium (2005).
- 12) Travel grant na XIV Konferencji EAACI and World Allergy Organization w Monachium (2005).
- 13) Nagroda dla prezentacji "CD34+ cells and eosinophil progenitors in peripheral blood of asthmatic patients" na XIII Konferencji European Academy Allergy, Asthma and Clinical Immunology w Amsterdamie (2004).
- 14) Travel grant XIII Konferencji European Academy Allergy, Asthma and Clinical Immunology w Amsterdamie (2004).
- 15) Trzy nagrody za prezentacje na studenckich konferencjach naukowych (1999).

5.4 Staże zagraniczne

- 1) Stypendium na Uniwersytecie Claud Bernard, Lyon, Francja (1997-1998)
- 2) Praktyki w Morrison Hospital, Swansea, Wielka Brytania
- 3) Praktyki w Hospital de Asturias, Oviedo, Hiszpania (1996)
- 4) Kurs z cytometrii przepływową, Bilbao, Hiszpanii
- 5) Udział w kursie „Food Allergy” w Danii (2008)
- 6) Udział w Allergy School w Bilbao (2002), Davos (2005), Oxfordzie (2007) i Maladze (2013)

6. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

6.1 Działalność organizacyjna i kliniczna

Od 2001 do 2014 roku pracowałam w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii przy Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii. Kierując Pracownią Badań Alergologicznych wdrażałam i wykonywałam procedury diagnostyki nadwrażliwości na leki, w tym testy skórne z lekami, próby prowokacji doustne i wziewne, desensytyzacje na leki. W 2015 roku rozpoczęłam tworzenie Kliniki Reumatologii na bazie istniejącego w ramach Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej, Oddziału Chorób Wewnętrznych. Wraz z zespołem w ciągu dwóch lat zorganizowaliśmy oddział kliniczny o profilu reumatologicznym, hospitalizujący rocznie kilkuset pacjentów, stworzyliśmy Pracownię Ultrasonografii Narządu Ruchu, Pracownię Kapilaroskopii oraz Pracownię Densytometrii, rozpoczęliśmy również badanie płynu stawowego.

Pełniłam ponadto funkcje sekretarza Grup Roboczych przy towarzystwach naukowych. W latach 2010 i 2011 byłam sekretarzem Task Force „Diagnostic and Management of NSAIDs hypersensitivity” przy sekcji European Network of Drug Allergy (ENDA), Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej. W następnych latach 2011 i 2012 byłam członkiem Board of Drug Allergy Interest Group Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej. W latach 2011-2014 pełniłam funkcję sekretarza Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Od 2013 roku jestem członkiem zarządu Healthy Aging Research Centre przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, gdzie pełnię również funkcję kierownika Pakietu Zadaniowego nr 5 „Zwiększenie międzynarodowej widoczności Healthy Ageing Research Centre (HARC) i naukowców HARC oraz podnoszenie świadomości społecznej o zdrowym starzeniu i upowszechnianie wiedzy na temat zdrowego starzenia”. W ramach projektu HARC i Pakietu WP 5 zorganizowane zostały 2 międzynarodowe konferencje „Healthy Ageing Research Centre (HARC) Conference on Translational Research in Healthy Ageing” (2015 i 2016), osiem warsztatów tematycznych i 2 konferencje dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej „Geriatrya w praktyce lekarza POZ”. W ramach projektu HARC zajmowałam się również propagowaniem wiedzy medycznej w ramach zajęć Akademii Zdrowego Starzenia stworzonej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz stworzeniem ulotek edukacyjnych dla pacjentów dotyczących różnych aspektów zdrowego starzenia.

6.2 Działalność dydaktyczna

6.2.1 Kształcenie przeddyplomowe

Od początku pracy, początkowo jako doktorant, później asystent i adiunkt w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii byłam aktywnie zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych (wykładów, seminariów i ćwiczeń) oraz opracowywanie planów zajęć dla następujących kierunków: wydział lekarski (zajęcia z immunologii ogólnej, zajęcia z immunologii klinicznej i alergologii), wydział anglojęzyczny (zajęcia z przedmiotów Immunology oraz Rheumatology), zdrowia publicznego (zajęcia z alergologii), medycyny laboratoryjnej (zajęcia z alergologii), ratownictwa medycznego (zajęcia z alergologii), kosmetologii (zajęcia z alergologii).

W celu podniesienia swoich kwalifikacji dydaktycznych ukończyłam dwa szkolenia „Intensywny kurs języka angielskiego” (2010 rok) i „Podstawy metodyki nauczania dyscyplin biomedycznych” (2011 rok) realizowane w ramach projektu „Poprawa nauczania w języku angielskim na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej”.

Od 2015 roku pełnię funkcję p.o. Kierownika Kliniki Reumatologii, w roku akademickim 2015/2016 przygotowałam całkowicie nowe programy dydaktyczne dla studentów wydziału lekarskiego – reumatologia (IV r. WL) oraz Interdyscyplinarne Oblicza Reumatologii dla VI roku WL. Opracowałam również program nauczania dla Oddziału Studiów w Języku Angielskim.

W 2009 roku zdobyłam razem z profesorem Markiem L. Kowalskim nagrodę za opracowanie wykładu dotyczącego nadwrażliwości na leki.

W ramach Kliniki Reumatologii stworzyłam wraz z współpracownikami Reumatologiczne Koło Naukowe, które liczy obecnie, 42 zarejestrowanych członków. Studenci uczestniczą aktywnie w spotkaniach koła oraz prowadzą własne badania naukowe, których wyniki przedstawiane są zarówno na konferencjach studenckich, ogólnopolskich „VI Krajowe Spotkania Reumatologiczne” jak i międzynarodowych „HARC Conference on Translational Research in Healthy Ageing”. Byłam opiekunem prac studenckich prezentowanych na konferencjach naukowych, trzy z prac powstałych pod moją opieką zdobyły nagrody na konferencji Juvenes pro medicina (prace pt. „Multimorbidity and polypharmacy among students of Healthy Aging Academy”, „The incidence of hypersensitivity to NSAIDs in the group of patients with musculoskeletal system pains” oraz „Warunki meteorologiczne a częstość interwencji pogotowia ratunkowego z powodu zaostrzeń chorób obturacyjnych płuc”).

6.2.2. Kształcenie podyplomowe

W ramach Healthy Aging Research Centre byłam odpowiedzialna za organizację konferencji szkoleniowych dla lekarzy POZ „Geriatrya w praktyce lekarza POZ”. Wykładałam na kursach specjalizacyjnych z Immunologii Klinicznej dla lekarzy specjalizujących się w alergologii oraz na kursach specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych.

Jestem opiekunem dwóch osób specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych.

Wygłaszałam również wykłady dla uczestników Akademii Zdrowego Starzenia oraz Uniwersytetów Trzeciego Wieku w Łodzi (3 wykłady) i Zgierzu.

Wygłosiłam 4 wykłady na międzynarodowych konferencjach naukowych i 10 na krajowych konferencjach.

Wykłady wygłoszone na konferencjach międzynarodowych

- 1) Wykład na Drug Hypersensitivity Allergy School, Malaga pt. “Respiratory Airways Involvement” (2013)

- 2) Wykład na Konferencji European Academy Allergy and Clinical Immunology "Role of progenitor cells in maintaining allergic inflammation" w Geteborgu (2007)
- 3) Wykład na Konferencji European Academy Allergy Asthma and Clinical immunology w Barcelonie "Drug Allergy from rash to collaps" (2008)
- 4) Prowadzenie warsztatów "Drug Desensitization" na Konferencji EAACI w Warszawie (2009)

Wykłady wygłoszone na konferencjach w Polsce

- 1) Wykład pt. „Reumatologiczne podstawy Choroby zwyrodnieniowej stawów” symposium „Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego”, Łódź 2016
- 2) Wykład pt. „Reumatoidalne zapalenie stawów czy polimialgia dylematy diagnostyczne i terapeutyczne w wieku starszym” na II Konferencji „Geriatrya w praktyce lekarza POZ” Łódź (2016)
- 3) Wykład pt. „Zapobieganie złamaniom w osteoporozie” na I Konferencji „Geriatrya w praktyce lekarza POZ” Łódź (2015)
- 4) Wykład „Leczenie biologiczne w chorobach układowych” na Konferencji Alergia, Astma, Immunologia Kliniczna, Łódź (2015)
- 5) „Nadwrażliwość na niesterydowe leki przeciwzapalne” Szczecin (2015)
- 6) Wykład „Desensytyzacja na leki” wygłoszony na Konferencji Alergia, Astma, Immunologia Kliniczna (2014)
- 7) Wykład „Odczyny stawowe w zakażeniach innych narządów” (2013)
- 8) Wykład „Astma a osteoporoza” na X Konferencji Alergia, Astma, Immunologia (2011)
- 9) Prezentacja „Redukcja kurzu jest skuteczna w prewencji astmy i alergicznego nieżyty nosa” (2010)
- 10) Wykład na Konferencji Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc pt. „Rola komórek prekursorowych w patogenezie astmy oskrzelowej” Katowice (2008)

Jestem recenzentem w czasopismach polskich i zagranicznych (Allergy, Journal of Asthma, Pediatric Rheumatology Online Journal, Alergia Astma Immunologia, Pneumonologia i Alergologia Polska), w których recenzowałam 17 prac.

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (w latach 2011-2014 pełniłam funkcję sekretarza Sekcji Nadwrażliwości na Leki PTA), European Academy of Allergology and Clinical Immunology, American Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology.