Załącznik nr 2

Łódź, dnia 10.06.2016

Autoreferat

1. **Imię i nazwisko:** Joanna Jerzyńska
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

2012 – Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie alergologii

2006 - Uzyskanie tytułu specjalisty II° w dziedzinie pediatrii

2001 - Uzyskanie tytułu specjalisty I° w dziedzinie pediatrii

2001 - Uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Lekarski. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Nadwrażliwość i ekspozycja na antygeny karalucha jako czynnik etiologiczny astmy oskrzelowej u dzieci z regionu łódzkiego"; promotor: prof. dr hab. med. Piotr Kuna.

1992 – Uzyskanie tytułu lekarza, Akademia Medyczna w Łodzi, Wydział Lekarski

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

od 2005	Uniwersytet Medyczny w Łodzi – Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M. Kopernika w Łodzi Stanowisko: adiunkt
od 2001	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Medpuls w Łodzi Stanowisko: kierownik NZOZ
1997-2005	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Stanowisko: starszy asystent
1993-1995	Putnam Hospital Center, Carmel, NY, USA Staż podyplomowy

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

   a) tytuł osiągnięcia naukowego:

„Określenie roli wybranych mechanizmów wrodzonej odporności oraz próby ich modulacji w celu poprawy skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa."

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

1. **Jerzynska J,** Stelmach W, Rychlik B, Majak P, Podlecka D, Pawłowski M, Stelmach I. The clinical and immunological effect of vitamin D supplementation during the pollen season in children with allergic rhinitis. Arch Med Sci 2016; DOI: 10.5114/aoms.2016.60733 **(IF 2.030; 5Y IF 1.66; MNiSW-25)**
   Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.
2. **Jerzynska J**, Stelmach W, Rychlik B, Lechańska J, Podlecka D, Stelmach I. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific SLIT in children with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2016;37:105-114. (**IF 3.061; 5Y IF 2.195; MNiSW-20**)
   Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.
3. **Jerzynska J**, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A, Wachulec M, Stelmach P, Majak P, Stelmach I. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunological effectiveness of grass-specific SLIT in allergic children. Allergy Asthma Proc 2016;37:1-8. (**IF 3.061; 5Y IF 2.195; MNiSW-20**)

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, **Jerzynska J**, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. Allergy 2012;67:312-320. (**IF 5.883; 5Y IF 5.983; MNiSW-45**)

   Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

5. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, **Jerzynska J**. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. Clin Exp Allergy 2009;39:401-408. (**IF 4.084; 5Y IF 4.002; MNiSW-32**)

   Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

6. **Jerzyńska J**, Stelmach W, Majak P, Brzozowska A, Sobocińska A, Stelmach I. Effect of specific immunotherapy on serum levels of tumor necrosis factor alpha in asthmatic children. Allergy Asthma Proc 2008;29:1-6. (**IF 1.487; 5Y IF 1.264; MNiSW-10**)

   Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

Łączny impact factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie – 17.576 (MNiSW 127)
Dodatkowo suma punktów MNiSW za publikację oryginalną przyjętą do druku wynosi 25, impact factor 2.030

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

Od początku pracy w zawodzie lekarza moje zainteresowania kliniczne i badawcze związane były z alergologią. Pracując w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii zajmuję się głównie dziećmi chorymi na astmę oskrzelową i choroby alergiczne, a wieloletnia współpraca (od roku 1999 r.) z Uniwersytetem Columbia w Nowym Jorku zaowocowała wieloma wspólnymi badaniami, w tym pionierskim badaniem na temat obecności alergii na karaluchy w Polsce (temat mojej pracy doktorskiej). Cykl publikacji wskazany jako osiągnięcie wynikające 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 z późn. zm.) jest rezultatem mojej aktywności klinicznej i badawczej - po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych - w obszarze alergologii u dzieci.

Immunoterapia alergenowo-swoista uważana jest za jedyną dostępną metodę przyczynowego leczenia IgE-zależnych chorób alergicznych. Klasyczna, iniekcyjna immunoterapia alergenowa (*ang. subcutanaeus immunotherapy* SCIT) jest metodą stosowaną od niemal 100 lat, zyskała opinię skutecznej zarówno w zmniejszaniu objawów jak i zapobieganiu progresji choroby alergicznej. Nie można jednak uznać jej za całkowicie bezpieczną, gdyż w trakcie odczulania mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane. Podczas długotrwałej terapii od pacjenta wymagane jest również zdyscyplinowanie w przestrzeganiu regularności wizyt, na których podawane są szczepionki odczulające. Same szczepienia są przyczyną stresu i lęku przed bólem zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych. Problemy te stały się przyczyną poszukiwania alternatywnych do iniekcyjnej, miejscowych dróg immunoterapii. Wśród nich najbardziej korzystnym wyborem jest immunoterapia podjęzykowa (*ang. sublingual immunotherapy* SLIT), ze względu na drogę podania oraz niewielką ilość objawów ubocznych. Immunoterapia podjęzykowa jest skuteczna i dobrze tolerowana przez dzieci z alergicznym nieżytem nosa, w tym również przez bardzo małych pacjentów. Pomimo, że dawka alergenu podawanego tą drogą nawet do 500 razy przekracza dawkę stosowaną w immunoterapii podskórnej to w okolicy podjęzykowej błony śluzowej jamy ustnej zatrzymuje się tylko niewielka część alergenu (około 2%) podanej podjęzykowo dawki szczepionki. Ważnym zatem zagadnieniem w immunoterapii podjęzykowej jest poprawienie jej skuteczności oraz znalezienie markera za pomocą którego możemy tę skuteczność monitorować. Indukcja alergenowo-swoistej tolerancji w układzie immunologicznym błon śluzowych zależy nie tylko od liczby prezentowanych lokalnie alergenów ale również od

sposobu ich prezentacji. Liczbę tę możemy modyfikować zwiększając dawkę szczepionki i czas jej podawania lub kumulując dawki szczepionki w przyspieszonym schemacie odczulania, co dotychczas nie było zbadane u pacjentów pediatrycznych. Sposób prezentacji obejmuje różne schematy podawania alergenu, jakość preparatu antygenowego, w tym zastosowanie adiuwantów poprawiających skuteczność szczepionki. W prezentowanym cyklu badań podjęłam próbę modyfikacji wybranych mechanizmów wrodzonej odporności w celu poprawy skuteczności podjęzykowej immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa.

The clinical and immunological effect of vitamin D supplementation during the pollen season in children with allergic rhinitis. Arch Med Sci 2016; DOI: 10.5114/aoms.2016.60733

Wyniki badań podstawowych sugerują istotną rolę witaminy D w naturalnej historii chorób alergicznych, natomiast dane epidemiologiczne wykazują niedobór witaminy D w populacji dzieci w tym również dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa. Odkrycie, że na wielu komórkach znajdują się receptory dla witaminy D zainteresowało badaczy potencjalną rolą witaminy D w regulacji zarówno wrodzonego jak i nabytego systemu immunologicznego. W najnowszych badaniach na modelu mysim, wykazano, że witamina D zwiększa produkcję cytokin przeciwzapalnych TGFβ oraz interleukiny 10 i zmniejsza produkcję interferonu gamma. U ludzi komórki CD4+CD25+Foxp3+ (Treg) odgrywają ważną rolę w hamowaniu chorób alergicznych, a wykazano, że witamina D promując komórki dendrytyczne prowadzi do indukcji regulatorowych komórek Foxp3+. W tym kontekście podjęłam próbę oceny wpływu suplementacji witaminy D na nasilenie objawów klinicznych choroby i odpowiedź immunologiczną u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa (ANN). Zaplanowałam badanie prospektywne, randomizowane u dzieci chorych na ANN, uczulonych na pyłki traw, które codzienne otrzymywały witaminę D w dawce 1000 IU lub placebo przed i w trakcie sezonu pylenia. Zaobserwowaliśmy zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych i zużycia leków u dzieci po suplementacji witaminy D w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. U pacjentów tych doszło także do wzbudzenia większej liczby limfocytów Foxp3 dodatnich oraz mieli oni wyższe surowicze stężenia witaminy D. Zaobserwowaliśmy także w tej grupie istotną korelację pomiędzy zwiększoną indukcją komórek CD4+CD25+Foxp3+ a zmniejszeniem stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym (FENO). Pacjenci z grupy

otrzymującej placebo mieli również wyższe stężenia witaminy D, co prawdopodobnie było związane z wysoką ekspozycją na słońce w okresie letnim, jednakże nie odnotowaliśmy w tej grupie poprawy klinicznej, większej produkcji limfocytów Foxp3+ a zaobserwowaliśmy u nich wyższe stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym. Ponieważ obie grupy były poddane tej samej ekspozycji na światło słoneczne, możemy stwierdzić, że obserwowane różnice kliniczne i immunologiczne pomiędzy grupami są związane z suplementacją witaminy D. Zastosowaliśmy u dzieci wysokie dawki witaminy D i zaobserwowaliśmy wzrost stężenia witaminy D w surowicy (efekt dawka-odpowiedź). Wyniki tego badania ujawniają również znaczną zmienność populacyjną odpowiedzi na suplementację witaminy D. Było to pierwsze prospektywne badanie kontrolowane, w którym wykazano, że dodatkowa suplementacja witaminy D w dawce 1000 IU dzieci z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa jest skuteczna i bezpieczna, zmniejsza objawy kliniczne ANN i zużycie leków u dzieci uczulonych na pyłki traw. Wyniki badania potwierdziły również działanie witaminy D na układ immunologiczny poprzez zwiększoną produkcję komórek Foxp3+ w odpowiedzi na alergen uczulający u pacjentów z suplementacją witaminy D. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające aktywność biologiczną witaminy D u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific SLIT in children with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2016;37:105-114

W świetle powyższych obserwacji zaplanowałam następne badanie oceniające wpływ suplementacji witaminy D na skuteczność kliniczną immunoterapii podjęzykowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa. Uzasadnieniem dla tej interwencji były także wyniki naszych wcześniejszych badań wykazujące, że witamina D może sprzyjać indukcji limfocytów regulatorowych poprzez nasilenie produkcji dodatkowych ilości IL-10 lub bezpośrednio poprzez zwiększenie ekspresji Foxp3+ w immunoterapii podskórnej, co było związane z poprawą kliniczną u tych pacjentów. W badaniu prospektywnym, randomizowanym, podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo wzięły udział dzieci uczulone na pyłki traw z alergicznym nieżytem nosa (8 pacjentów miało towarzyszącą astmę). Dzieci otrzymywały okołosezonowo, codziennie szczepionkę podjęzykową w postaci tabletki podjęzykowej Oralair 300 IR oraz witaminę D 1000 IU lub placebo. Wyniki naszych badań okazały się bardzo obiecujące. Szczepionka podjęzykowa 5-pyłków traw była skuteczna w obu badanych

grupach, także u dzieci z współistniejącą astmą łagodną. Jednakże, w porównaniu z grupą placebo (leczeni tylko SLIT), pacjenci leczeni witaminą D oraz SLIT osiągnęli większą redukcję objawów nosowych i objawów astmy; nie było natomiast istotnej różnicy pomiędzy grupami w zużyciu leków i objawach ocznych. Zaobserwowano znaczną poprawę czynności płuc w obu grupach po immunoterapii. Stężenie tlenku azotu oraz wyniki testu prowokacji oskrzelowej z metacholiną nie różniły się statystycznie istotnie pomiędzy grupami. W świetle wcześniejszych naszych wyników dotyczących immunoterapii podskórnej interesująca wydała się też hipoteza zależności pomiędzy surowiczym stężeniem witaminy D a skutecznością podjęzykowej immunoterapii alergenowej. Wykazano jednak, że kliniczne efekty SLIT u dzieci uczulonych na trawy, nie były skorelowane z surowiczym stężeniem witaminy D. Wyniki naszego badania wykazały, że suplementacja witaminy D w połączeniu z immunoterapią podjęzykową zapewnia skuteczne i dobrze tolerowane leczenie dzieci z alergicznym nieżytem nosa. W naszej ocenie wyniki tego badania uzasadniają monitorowanie stężenia witaminy D podczas immunoterapii, szczególnie u dzieci w grupach ryzyka niedoboru witaminy D. Wydaje się, że prawidłowe surowicze stężenie witaminy D ułatwia osiągnięcie optymalnego efektu SLIT.

Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunological effectiveness of grass-specific SLIT in allergic children. Allergy Asthma Proc 2016;37:1-7.

Następnie, w bardzo zbliżonym modelu badawczym, przeprowadziliśmy kolejne kontrolowane badanie kliniczne u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową z uczulenia na alergeny traw. U dzieci zakwalifikowanych do immunoterapii podjęzykowej, jako adiuwant zastosowaliśmy probiotyk *Lactobacillus rhamnosus GG* oraz dla porównania drugi adiuwant, witaminę D. Trzecią grupę badaną stanowili pacjenci odczulani bez suplementacji (grupa placebo) a czwartą grupa pacjentów leczonych zachowawczo, których opiekunowie nie wyrazili zgody na odczulanie. Wcześniej wykazano, że suplementy diety, probiotyki modulują odpowiedź immunologiczną i wpływają na prewencję i leczenie chorób alergicznych. Na modelu mysim wykazano, że *Lactobacillus rhamnosus GG* indukuje produkcję cytokin IL-10 i IL-12 przez komórki dendrytyczne znajdujące się w śluzówce, zwiększając tolerancję immunologiczną po SLIT poprzez wzmocnienie odpowiedzi Th1 i indukcję limfocytów Treg. W naszym badaniu u wszystkich dzieci otrzymujących SLIT (z

probiotykiem lub z witaminą D lub z placebo) odnotowaliśmy poprawę objawów klinicznych i poprawę czynności płuc w porównaniu z dziećmi nie otrzymującymi SLIT. Po 5 miesiącach terapii efekt SLIT korelował u nich z wczesną odpowiedzią immunologiczną mierzoną indukcją TGF - β1, IL -10 i CD4+CD25+Foxp3+. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wzrost produkcji TGF-β1, wzrost indukcji CD4+CD25+Foxp3+ oraz zmniejszenie odsetka komórek TLR (z receptorami Toll like) są niezależnie związane z lepszą odpowiedzią kliniczną dzieci na SLIT. U pacjentów otrzymujących probiotyk odnotowaliśmy większą indukcję limfocytów Treg oraz większą redukcję odsetka komórek TLR w porównaniu do pozostałych grup otrzymujących SLIT. W badaniu odnotowaliśmy więc wyhamowanie indukcji procesów immunoregulacyjnych w grupie dzieci nie otrzymujących SLIT oraz pełny, niezahamowany proces immunoregulacji indukowany u pacjentów pod wpływem SLIT. Wydaje się, że probiotyk w większym stopniu niż witamina D zwiększa immunologiczną i w konsekwencji kliniczną skuteczność SLIT u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa.

Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. Allergy 2012;67:312-320.

Jednym z najbardziej dyskutowanych problemów dotyczących immunoterapii podjęzykowej jest schemat podawania alergenów w szczepionkach. Wyniki niektórych badań sugerują, że długość leczenia przedsezonowego wpływa na skuteczność kliniczną SLIT. Dotychczas wybór schematu odczulania oparty jest jednak głównie na przesłankach ekonomicznych, a nie w oparciu o lepszą skuteczność schematu ocenioną w bezpośrednim porównaniu metod. W tym świetle przeprowadziliśmy badanie, które, jako pierwsze porównało efekty kliniczne i immunologiczne okołosezonowej (8 tygodni przed sezonem i podczas sezonu pylenia traw) i całorocznej immunoterapii podjęzykowej u dzieci uczulonych na pyłki traw, chorych na alergiczny nieżyt nosa. U części z nich współistniała astma oskrzelowa sporadyczna lub przewlekła lekka/umiarkowana. Analizie poddaliśmy wpływ SLIT na nasilenie objawów klinicznych alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej, zużycie leków objawowych i przeciwalergicznych, czynność płuc, stężenie NO w powietrzu wydychanym, nieswoistą nadreaktywność oskrzeli oraz zmianę odsetka komórek Foxp3+ w puli komórek CD4+CD25+ we krwi obwodowej. Zastosowane w prezentowanym badaniu schematy immunoterapii podjęzykowej spowodowały porównywalne obniżenie nasilenia objawów oraz zużycia leków,

co potwierdza wysoką skuteczność immunoterapii podjęzykowej stosowanej w badanych schematach. Zaobserwowaliśmy istotnie większą redukcję objawów nosowych u pacjentów odczulanych w schemacie okołosezonowym, co może wskazywać na większą czułość redukcji objawów nosowych w ocenie skuteczności immunoterapii podjęzykowej. Immunoterapia podjęzykowa w obu badanych schematach nie wpłynęła na zmniejszenie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, poprawiła natomiast czynność płuc co może wynikać z przyjętego modelu badawczego i nie wyklucza wpływu immunoterapii na te parametry kontroli astmy. Wykazaliśmy istotne obniżenie stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym porównywalne w obu grupach aktywnych, co potwierdza, że immunoterapia zastosowana w badaniu jest skuteczną metodą leczenia zapalenia w drogach oddechowych oraz, że pomiar FENO może mieć istotne znaczenie kliniczne podczas monitorowania SLIT u dzieci. Wykazano porównywalny wzrost odsetka limfocytów o fenotypie CD4+CD25+ Foxp3 we krwi obwodowej we wszystkich grupach podczas badania, co pośrednio sugeruje, że w mechanizm SLIT zaangażowane są głównie procesy lokalne i monitorowanie tego markera indukcji tolerancji alergenowo-swoistej we krwi obwodowej nie wydaje się uzasadnione podczas SLIT u dzieci. Objawy niepożądane SLIT obserwowane w obu badanych schematach miały głównie charakter lokalny i przejściowy, co potwierdza wysoki profil bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej, bez względu na stosowany schemat odczulania. Wykazano, że oba protokoły SLIT są równie skuteczne i bezpieczne, jednakże biorąc pod uwagę koszty odczulania podjęzykowego, odczulanie okołosezonowe powinno być zalecane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa u dzieci.

Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. Clin Exp Allergy. 2009 Mar;39(3):401-8.

Skoro indukcja alergenowo-swoistej tolerancji w układzie immunologicznym błon śluzowych zależy od liczby prezentowanych lokalnie alergenów, to możemy ją modyfikować zwiększając dawkę szczepionki lub kumulując dawki szczepionki w przyspieszonym schemacie odczulania. Rozpoczęcie odczulania bezpośrednio przed sezonem i kontynuacja w sezonie pylenia bez redukcji dawki daje potencjalnie dodatkowe możliwości kumulacji alergenów szczepionki i alergenów pochodzących z naturalnej ekspozycji. Wyniki obserwacji klinicznych u dorosłych sugerują, że immunoterapia podjęzykowa dużymi dawkami alergenów w

przyspieszonym schemacie, rozpoczęta bezpośrednio przed sezonem pylenia może być bardzo skuteczną metodą leczenia astmy oskrzelowej z uczulenia na pyłki traw. Przesłankę do stosowania wysokich dawek alergenów podczas immunoterapii stanowi szczególnie fakt, że w okolicy podjęzykowej błony śluzowej jamy ustnej zatrzymuje się tylko niewielka część alergenu (około 2%) podanej podjęzykowo dawki szczepionki, która następnie przetwarzana jest przez komórki miejscowego układu immunologicznego. Zastosowanie przyspieszonych schematów immunoterapii daje nie tylko szansę podwyższenia skuteczności dzięki kumulacji dawek alergenów, ale także upraszcza schemat SLIT, pozwala na lepsze dostosowanie się do zaleceń lekarskich i potencjalnie zmniejsza ilość popełnianych błędów podczas samodzielnego aplikowania szczepionki w domu. W prezentowanym badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby zastosowaliśmy wszystkie dostępne metody skumulowania dawki alergenu u dzieci: największe dopuszczone dawkowanie, odczulanie rozpoczęte przed sezonem i kontynuowane w sezonie pylenia traw bez redukcji dawki oraz zastosowanie przyspieszonej fazy podstawowej immunoterapii - ultra-rush.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa powyższego schematu trzyletniej immunoterapii podjęzykowej u dzieci uczulonych na pyłki traw, chorych na astmę oskrzelową oraz ocena bezpieczeństwa przyspieszonego schematu immunoterapii podjęzykowej ultra-rush u dzieci. Analizie poddano wpływ zastosowanej immunoterapii na panel parametrów określających astmę dziecięcą: na objawy kliniczne, nadreaktywność oskrzeli i błony śluzowej nosa, czynność płuc, markery immunologiczne (całkowite IgE i IgG4 oraz swoiste IgE), oraz punktowe testy skórne. Dodatkowo oceniono zmiany w nasileniu objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz zużyciu leków przeciwalergicznych. Objawy kliniczne astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa oraz zużycie leków przeciwalergicznych w pierwszych dwóch sezonach zmniejszyły się ale nie obserwowano dalszej poprawy w trzecim sezonie SLIT. Systematycznie malała nadreaktywności oskrzeli w kolejnych latach odczulania. Nie stwierdzono wpływu SLIT na parametry czynności dróg oddechowych, nieswoistą reaktywność błony śluzowej nosa, stężenia całkowitych IgG4 i IgE, oraz swoistych IgE. Obserwowano tylko łagodne reakcje uboczne związane z zastosowaną immunoterapią. Nasze badania wykazało, że zastosowany schemat immunoterapii

podjęzykowej `(ultra-rush) u dzieci uczulonych na pyłki traw chorych na astmę oskrzelową jest skuteczny, dobrze tolerowany i bezpieczny.

Effect of specific immunotherapy on serum levels of tumor necrosis factor alpha in asthmatic children. Allergy Asthma Proc 2008;29:1-6.

Dotychczasowe badania w których poszukiwano markerów skuteczności immunoterapii nie przyniosły jednoznacznych wyników. W grupie pacjentów otrzymujących SLIT obserwowano zmniejszenie napływu eozynofili i neutrofili oraz ekspresji ICAM1 na powierzchni komórek nabłonka nosowego przed i po swoistej prowokacji donosowej. W innym badaniu jako markerów kontroli terapii użyto sICAM1, sIL-2R i IL-12, obserwując znaczące obniżenie sICAM 1 i sIL2-R, bez zmian IL-12 po roku SLIT. W kolejnym badaniu nie zaobserwowano zmian w surowiczym stężeniu cytokin: IL-2, IL-4, IL10, IFN gamma po 8-tygodniowej immunoterapii, podczas gdy inni autorzy zaobserwowali wzrost stężenia IL-10 oraz IFN gamma oraz zmniejszenie stężenia IL-13 i prolaktyny po 6 miesiącach SLIT. Celem niniejszej pracy było zbadanie surowiczego stężenia cytokin prozapalnych (IL-1 beta, IL-6 i TNF-alfa) u dzieci z astmą alergiczną uczulonych na roztocze kurzu domowego i dzieci zdrowych przed i po 3 i 12 miesiącach immunoterapii podskórnej. Ocenialiśmy również parametry kliniczne, nadreaktywność oskrzeli i czynność płuc. Wykazaliśmy wzrost TNF-alfa w surowicy w grupie otrzymującej SIT po 3 miesiącach, podczas gdy po 12 miesiącach SIT, stężenie TNF-alfa w surowicy spadło. Zaobserwowaliśmy, że im większe zmiany poziomu TNF-alfa, tym wyższa wartość PC20. Nie zaobserwowano zmiany IL-1 beta i IL-6 w surowicy po immunoterapii. Objawy kliniczne uległy poprawie po 12 miesiącach SIT u dzieci z astmą. Podsumowując, również nasze wyniki wykazały zróżnicowanie stężenia w surowicy TNF-alfa podczas SIT u dzieci z astmą i choć potwierdziły przeciwzapalne właściwości SIT, nie wytypowaliśmy markera, który mógłby służyć do oceny skuteczności immunoterapii.

Część prac wchodzących w skład 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 z późn. zm.) została w roku 2010 i 2013 uhonorowana Nagrodą Naukową pierwszego stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Podsumowując główne wnioski z moich badań należy stwierdzić, że:

- Suplementacja witaminy D u dzieci z alergicznym nieżytem nosa sprzyja redukcji objawów klinicznych choroby
- Suplementacja witaminy D podczas immunoterapii podjęzykowej może sprzyjać większej immunologicznej i klinicznej skuteczności SLIT u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową uczulonych na trawy. To korzystne zjawisko ułatwić może prowadzenie immunoterapii zgodnie z przyjętym schematem, który u dzieci najczęściej zakłócany jest przez utratę kontroli objawów astmy.
- Suplementacja probiotykiem *Lactobacillus rhamnosus GG* podczas immunoterapii podjęzykowej może sprzyjać większej immunologicznej i klinicznej skuteczności SLIT u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową uczulonych na trawy.
- Przyspieszony schemat fazy wstępnej immunoterapii podjęzykowej wraz z wysokimi dawkami alergenu traw podawanymi podczas immunoterapii jest bezpieczny i skuteczny w redukcji objawów klinicznych u dzieci chorych na astmę.
- Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej podawanej okołosezonowo i całorocznie u dzieci uczulonych na pyłki traw jest podobna.
- Wykazano zróżnicowanie stężenia w surowicy TNF -alfa podczas immunoterapii podskórnej u dzieci z astmą; im większe zmiany poziomu TNF- alfa, tym niższa była nadreaktywność oskrzeli.

Uzyskane wyniki sugerują, że dalsze kierunki badań nad poprawą skuteczności SLIT obejmować powinny między innymi ocenę wpływu zwiększania surowiczego stężenia witaminy D oraz suplementacji probiotykiem na skuteczność immunoterapii podjęzykowej oraz poszukiwanie nowych metod sprzyjających zmianie swoistej odpowiedzi cytokinowej podczas SLIT w kierunku większej ekspansji TGF-β1 i Foxp3+ a mniejszej ekspresji cytokin prozapalnych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Aktywność naukowa

Główne kierunki moich zainteresowań naukowych obejmują następujące zagadnienia:

- Wpływ ekspozycji alergenowej na przebieg astmy oskrzelowej u dzieci
- Epidemiologia chorób alergicznych oraz programy prewencji
- Markery zapalenia chorób alergicznych
- Ocena czynności płuc u dzieci
- Terapia astmy
- Immunoterapia alergenowa
- Wpływ ekspozycji na czynniki środowiskowe w życiu płodowym i po urodzeniu na stan zdrowia dzieci

5.1.1. Wpływ ekspozycji alergenowej na przebieg astmy i alergii oskrzelowej u dzieci

Każdego roku wzrasta zachorowalność dzieci na astmę. Pośród wielu przyczyn tego zjawiska zwraca się uwagę na dużą ekspozycję na alergeny domowe, gdyż coraz więcej czasu spędzamy w pomieszczeniach zamkniętych. W ciągu mojej pracy badawczej istotnym tematem był wpływ ekspozycji na alergeny domowe na przebieg astmy i alergii u dzieci.

Rola karaluchów jako źródła alergenów rozważana jest od ponad 30 lat. Badania wykazały, że wyciąg z karaluchów, zawierający alergen *Bla g 1* w stężeniu zbliżonym do naturalnej ekspozycji, silnie pobudza komórki nabłonka oskrzeli do syntezy naczyniowych czynników wzrostu śródbłonka i w ten sposób może sprzyjać napływowi komórek zapalnych. Badania te stanowiły mocny teoretyczny argument na rzecz roli karaluchów w patogenezie chorób alergicznych. Tematem mojej pracy doktorskiej oraz badań późniejszych była ocena udziału karaluchów w patogenezie astmy u dzieci mieszkających w miastach. Wśród dzieci chorych na astmę w regionie łódzkim uczulenie na karaluchy stwierdziliśmy aż u 24,3% dzieci, przy czym tylko 13% z nich chorowało na astmę lekką, 26% na astmę umiarkowaną, a

aż 61% na astmę ciężką. Grupę dzieci uczulonych na karaluchy cechowała również zdecydowanie większa nadreaktywność oskrzeli na histaminę. W naszych badaniach udowodniliśmy, że w przypadku ciężkiej całorocznej astmy należy brać pod uwagę uczulenie na karaluchy. Analizie poddaliśmy również próbki kurzu podchodzące z mieszkań dzieci. Występowanie antygenu karalucha *Bla g 2* stwierdziliśmy w ponad połowie próbek kurzu pobranych z badanych mieszkań; wyższe stężenia antygenu występowały w starych domach, bez centralnego ogrzewania i w domach gdzie mieszkały rodziny o niższym statusie ekonomicznym. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że częstość występowania antygenu karalucha *Bla g 2* w kurzu w domach łódzkich jest znacznie większa od wartości stwierdzanych w innych krajach, a stężenia tego alergenu wykazują zależność od charakterystyki badanych mieszkań oraz, że uczulenie na ten alergen towarzyszy częściej astmie ciężkiej. Badania te wykonywaliśmy we współpracy z Columbia University w Nowym Jorku i były to pierwsze nowatorskie prace na temat roli alergenów karalucha w patogenezie astmy oskrzelowej u polskich dzieci.

*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Stelmach W, Majak P, Chew G, Gorski P, Kuna P. Cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in Polish children with asthma. Allergy 2002;57:701-705.*
*Stelmach I, Brzozowska A, **Jerzyńska J**, Podsiadłowicz-Borzęcka M, Bobrowska M, Majak P, Kuna P. Nadwrażliwość na antygeny karalucha u dzieci chorych na astmę oskrzelową w regionie łódzkim. Pol Merk Lek 2000;9:657-661.*
*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Stelmach W, Majak P, Chew G, Bobrowska M, Kuna P. Stężenie alergenu karalucha Bla g 2 w mieszkaniach łódzkich. Pol Merk Lek 2002;72:462-465.*

Celem kolejnego badania było określenie częstości występowania alergenów myszy w domach miejskich dzieci chorych na astmę oskrzelową w odniesieniu do cech demograficznych tych dzieci i warunków mieszkaniowych. Głównym źródłem alergenów tych zwierząt jest mocz, charakteryzujący się znaczną zawartością białka alergizującego, które unosi się w powietrzu w formie aerozolu i może być wdychane przez ludzi, uczulając ich. Przeanalizowaliśmy próbki kurzu z domów dzieci mieszkających w Łodzi i alergeny te wykryliśmy w 28% próbek kurzu, najwyższe ich poziomy były w kuchniach i sypialniach. Uczulenie na alergen myszy obecne było u 54% dzieci, u ponad połowy z nich wykryto alergeny myszy w kurzu domowym. Nie wykazaliśmy zależności pomiędzy stężeniem alergenów w domach a warunkami mieszkaniowymi, jak miało to miejsce w przypadku alergenów karalucha. Sądzimy, że alergen myszy jest ważnym czynnikiem wrażliwości u

polskich dzieci i powinien być brany pod uwagę w diagnostyce chorób alergicznych, a także w programach eliminacji alergenów. Badania te wykonywaliśmy we współpracy z Columbia University w Nowym Jorku.

*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Stelmach W, Majak P, Bobrowska M, Brzozowska A, Chew G, Kuna P. The prevalence of mouse allergen in inner-city homes. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:299-302.*

Następnym alergenem, którym się zajęliśmy w naszych badaniach był alergen kota. Zbadaliśmy retrospektywnie dokumentację ponad 300 pacjentów z astmą, u których oceniliśmy obecność uczulenia na alergen kota, obecność i stopień ciężkości astmy i alergicznego nieżytu nosa oraz wartości stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym. Zaobserwowaliśmy, że u pacjentów uczulenie na alergen kota, w porównaniu do uczulenia na inne alergeny całoroczne wiązało się z występowaniem cięższej astmy oraz z obecnością wyższych stężeń markera zapalenia w drogach oddechowych jakim jest tlenek azotu w powietrzu wydychanym. Zasugerowaliśmy także, że ocena wartości NO w powietrzu wydychanym może być przydatna w monitorowaniu skuteczności immunoterapii u pacjentów uczulonych na alergen kota.

*Grzelewski T, Majak P, **Jerzyńska J**, Cichalewski L, Krakowiak J, Stelmach W, Stelmach R, Janas A, Grzelewska A, Stelmach I. The association between fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and cat dander in asthmatic children. Nitric Oxide 2011;25(3):288-293.*

Zwróciliśmy też uwagę na czynniki środowiskowe, takie jak warunki atmosferyczne oraz obecność alergenów w salach gimnastycznych, które mogą być powodem występowania objawów powysiłkowego skurcz oskrzeli u dzieci w trakcie lekcji wychowania fizycznego. W badaniu wzięło udział 1370 uczniów, badania czynnościowe płuc przeprowadzono u nich przed i po lekcji wychowania fizycznego. Zmierzono temperaturę powietrza, wilgotność i ciśnienie oraz zebrano próbki kurzu do oceny ekspozycji na alergeny w salach gimnastycznych. Wykazaliśmy, że ekspozycja na alergeny kota, na wyższe ciśnienie i wyższą wilgotność powietrza w salach gimnastycznych zwiększają ryzyko wystąpienia objawów klinicznych zgłaszanych przez dzieci podczas lub po zakończeniu lekcji w-f.

*Stelmach I, Cichalewski Ł, Majak P, Smejda K, Podlecka D, **Jerzyńska J**, Stelmach W. School environmental factors are predictive for exercise-induced symptoms in children. Respir Med 2016;112:25-30.*

5.1.2. Epidemiologia chorób alergicznych oraz programy prewencji

W wielu badaniach wykazano, że częstość występowania atopii wzrasta wraz z wyższym statusem społeczno-ekonomicznym pacjenta. Brałam udział w projekcie, w którym badaliśmy markery atopii u dzieci z wczesną ekspozycją na niehigieniczne warunki życia, infekcje i alergeny. Porównaliśmy dwie populacje dzieci: z domów dziecka (408 dzieci) oraz z domów rodzinnych (402 dzieci), z różnymi środowiskowymi czynnikami mogącymi wpływać na rozwój chorób alergicznych. Częstość atopii u dzieci z domów dziecka wyniosła 11,3%, natomiast u dzieci z domów rodzinnych 25,9%. Aby wyjaśnić to zjawisko, wybraliśmy 16 zmiennych, które we wczesnym okresie życia różnią się w obu grupach i odnieśliśmy je do atopii. Okazało się, że im bardziej skumulowane cechy charakterystyczne dla mieszkańców domów dziecka (niehigieniczne warunki życia), tym mniejsze ryzyko atopii. Podsumowaliśmy, że skrajnie niekorzystne warunki środowiska domowego we wczesnym dzieciństwie u dzieci z domów dziecka mogą zapobiegać rozwojowi procesów alergicznych. Projekt ten finansowany był z środków NCN.

*Stelmach I, Smejda K, **Jerzyńska J**, Stelmach W, Majak P, Stelmach P, Kuna P. Decreased markers of atopy in children with presumed early exposure to allergens, unhygienic conditions and infections. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2007; 99:170-177.*

Byłam również zaangażowana w walidację polskiej wersji językowej Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ), której autorem jest Elizabeth Juniper, jak również w ocenę użyteczności kwestionariusza jakości życia rodziców (PACQLQ) dzieci chorych na astmę. W innym badaniu oceniliśmy wpływ programu edukacyjnego na temat astmy oskrzelowej na objawy kliniczne choroby, aktywność i emocje u dzieci i ich opiekunów.

*Stelmach I, Podlecka D, Smejda K, Majak P, **Jerzyńska J**, Stelmach R, Janas A, Stelmach W. Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children. Qual Life Res 2012;21:1639-1642.*

*Stelmach I, Podlecka D, Majak P, **Jerzyńska J**, Stelmach R, Janas A, Krakowiak J, Stelmach W. Validity of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in Polish children. Pediatr Allergy Immunol 2011;22(7):660-666.*

*Stelmach W, Korzeniewska A, **Jerzyńska J**, Majak P, Stelmach P, Stelmach I. Asthma education program and asthma symptoms, activity and emotions in children. Int Rev Allergology and Clin Immunol 2008;14:22-27.*

Moje badania dotyczące epidemiologii astmy oskrzelowej skoncentrowane były na ocenie skuteczności Programu Prewencji Chorób Alergicznych u dzieci, w którym brałam udział, wprowadzonego w regionie łódzkim w latach 2000-2003. Prowadzone w ramach programu działania poprawiły dostępność pacjentów do specjalisty alergologa w regionie łódzkim, umożliwiły wczesne rozpoznanie astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych oraz zmniejszyły liczbę i skróciły czas trwania hospitalizacji z powodu astmy w szczególności w grupie pacjentów przed ukończeniem 5. roku życia. Dokonaliśmy również analizy opóźnienia rozpoznawania astmy u dzieci zgłaszających się do szpitala po zakończeniu programu. Stwierdziliśmy, że nie są powszechnie realizowane zalecenia dotyczące wczesnego rozpoznawania i leczenia astmy oraz, że poprawa dostępności do specjalisty ułatwia wcześniejsze rozpoznanie tej choroby, szczególnie u dzieci nieatopowych.

*Stelmach W, Majak P, **Jerzyńska J**, Stelmach I. Early effects of Asthma Prevention Program on asthma diagnosis and hospitalization in urban population of Poland. Allergy 2005;60: 606-610.*
*Majak P, Bąk-Walczak E, Stelmach I, **Jerzyńska J**, Krakowiak J, Stelmach W. An increasing trend of the delay in asthma diagnosis after the discontinuation of a population-based intervention. J Asthma 2011 May;48(4):414-418.*

5.1.3. Markery zapalenia

Brałam udział w cyklu prac, w których obserwacje kliniczne zestawiliśmy z wynikami badań podstawowych, co pozwoliło na określenie znaczenia wybranych markerów immunologicznych i biochemicznych w diagnostyce i terapii chorób alergicznych. W jednej z prac, wykazaliśmy, że wskaźnik ECP/liczba eozynofilów we krwi obwodowej jest bardziej związany z ciężkością astmy, niż ECP lub eozynofilia we krwi obwodowej oceniane osobno. Badaliśmy również, czy nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne, jakim jest kondensat powietrza wydychanego, może być użyteczne w rozpoznawaniu fenotypu astmy. Wykazaliśmy, że ocena tlenku azotu w powietrzu wydychanym koreluje ze stężeniem cytokin prozapalnych (IL-2, MCP-1, PDGF-BB i TIMP2) w kondensacie powietrza wydychanego u dzieci z astmą oporną na leczenie. Wykazaliśmy, że w trakcie leczenia astmy u dzieci, wskazane jest monitorowanie poziomu FENO w celu zapobiegania postępowi przebudowy dróg oddechowych w astmie ciężkiej. Natomiast w badaniu u pacjentów z astmą uczulonych na roztocze kurzu domowego zaobserwowaliśmy zmniejszenie objawów ciężkości astmy po 5 latach obserwacji u tych, którzy mieli wyjściowo wyższe stężenie TGF-β1 i niższe stężenie IL

-13 w odpowiedzi na stymulację komórek alergenem. Natomiast lepsza odpowiedź na 5 lat immunoterapii była u tych pacjentów, którzy mieli wyjściowo wyższy poziom TGF –β1 i niższą odpowiedź proliferacyjną po stymulacji komórek alergenem. Wykazaliśmy w ten sposób, że o zmniejszeniu nasilenia objawów astmy zarówno po immunoterapii jak i pojawiającym się samoistnie decydują podobne procesy immunologiczne; nadprodukcja IL - 13 może utrudnić redukcję nasilenia objawów choroby u dzieci z astmą niezależnie od szlaku TGF –β1.

*Stelmach I, Majak P, Grzelewski T, **Jerzyńska J**, Jurałowicz D, Stelmach W, Borzęcka M, Korzeniewska A, Kuna P: The ECP/Eo Count Ratio in children with asthma. J Asthma. 2004;4:539-546.*
*Brzozowska A, Majak P, **Jerzyńska J**, Smejda K, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach W, Koczkowska M, Stelmach I. Exhaled nitric oxide correlates with IL-2, MCP-1, PDGF-BB and TIMP2 in exhaled breath condensate of children with refractory asthma. Postępy Dermatologii i Alergologii. 2015;32(2):107-113.*
*Majak P, Jurałowicz D, **Jerzyńska J**, Smejda K, Stelmach W, Stelmach I. Transforming growth factor-beta1 and IL-13 response to allergen predict steroid needs in asthmatic children. Pulm Pharmacol Ther 2013;26(2):290-295.*

Jedną z charakterystycznych cech astmy jest zmienność procesu zapalnego. Dlatego ciągłe jego monitorowanie, np. poprzez pomiary stężenia markerów we krwi obwodowej jest bardzo istotne. Aby ocenić wpływ terapii na zapalenie alergiczne dokonaliśmy pomiarów stężeń cytokin w surowicy oraz parametrów klinicznych przed i po terapii triamcinolonem, montelukastem, nedokromilem i formoterolem dzieci chorych na astmę oskrzelową umiarkowaną. Wykazaliśmy korelację stężenia niektórych cytokin w surowicy z przebiegiem klinicznym astmy, parametrami czynnościowymi układu oddechowego i nadreaktywnością oskrzeli, które mogą posłużyć ocenie aktywności zapalenia dróg oddechowych u dzieci chorych na astmę oskrzelową.

*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Kuna P. Markers of allergic inflammation in peripheral blood of children with asthma after treatment with inhaled triamcinolone acetonide. Ann Allergy Asthma Immunol 2001:87(4):319-326.*
*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Brzozowska A, Kuna P. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of effect of nedocromil sodium on clinical and inflammatory parameters of asthma in children allergic to dust mite. Allergy 2001;56(6):518-524.*
*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and Beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. Clin Exp Allergy 2002;32:264-269.*
*Stelmach I, **Jerzyńska J**, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109(2):257-263.*

5.1.4. Ocena czynności płuc u dzieci

U chorych na astmę wykazano wzrost ekspresji indukowalnej syntazy tlenku azotu oraz wzrost stężenia wydychanego tlenku azotu. Ocena stężenia tlenku azotu w powietrzu wydychanym jest prostym i nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym i u chorych na astmę z obecnym naciekiem eozynofilowym jest czułym wskaźnikiem procesu zapalnego, szybko reagującym na włączone leczenie lub zaostrzenie choroby. Badanie to wykazuje więc szczególną przydatność w monitorowaniu leczenia wziewnymi steroidami. Podwyższone stężenie FENO u chorych z alergicznym nieżytem nosa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia astmy. W swoich badaniach podjęłam próbę zdefiniowania grupy dzieci z objawami chorób układu oddechowego u których pomiar FENO miałby wartość prognostyczną dla astmy. Oceniliśmy wpływ wieku, profilu alergii, czynności płuc i obecność alergicznego nieżytu nosa na interpretację poziomów FENO. Wykazaliśmy, że u dzieci z atopią oraz z alergicznym nieżytem nosa negatywna wartość predykcyjna w diagnostyce astmy była bardzo wysoka z punktem odcięcia FENO 23 ppb. Wykazaliśmy użyteczność pomiarów FENO w wykluczeniu astmy w podgrupie pacjentów z atopią i alergicznym nieżytem nosa.

Byłam zaangażowana również w inny projekt badawczy, którego celem była ocena znaczenia diagnostycznego: tlenku azotu w powietrzu wydychanym, oporu okluzji (Rint), oporu swoistego dróg oddechowych (sRaw) oraz innych parametrów spirometrycznych w rozpoznawaniu astmy u ponad 3000 tysięcy dzieci w wieku szkolnym. Wykazaliśmy, że Rint>175% i FeNO>15,8ppb mogą w sposób wiarygodny służyć jako narzędzie do wykluczania astmy u dzieci w wieku szkolnym.

Celem naszego następnego badania było ocenienie związku pomiędzy poziomem wydychanego tlenku azotu i ciężkością astmy, czynnością płuc oraz próbą odwracalności oskrzeli u dzieci z astmą. Nasze wyniki sugerują potrzebę mierzenia FENO przed, jak i po spirometrii. U dzieci z astmą oskrzelową i skurczem oskrzeli, proponujemy ocenę FENO również po podaniu krótko działających leków rozszerzających oskrzela.

Podsumowując, wyniki naszych badań wskazują na to, że pomiary FENO powinny znaleźć szersze zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z dolegliwościami ze strony układu oddechowego, zwłaszcza chorych na astmę.

***Jerzyńska J**, Majak P, Janas A, Stelmach R, Stelmach W, Smejda K, Stelmach I. Predictive value of fractional nitric oxide in asthma diagnosis-subgroup analyses. Nitric Oxide 2014;31(40):87-91.*
*Grzelewski T, Witkowski K, Makandjou-Ola E, Grzelewska A, Majak P, **Jerzyńska J**, Janas A, Stelmach R, Stelmach W, Stelmach I. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population. Pediatr Pulmonol 2014;49(7):632-640.*
*Grzelewski T, Majak P, **Jerzyńska J**, Stelmach W, Stelmach R, Janas A, Grzelewska A, Witkowski K, Makandjou-Ola E, Stelmach I. The interpretation of exhaled nitric oxide values in children with asthma depends on the degree of bronchoconstriction and the levels of asthma severity. Respir Care 2014;59(9):1404-1411.*

Podstawową czynnością układu oddechowego jest zapewnienie wymiany gazowej, która może ulegać zakłóceniu w chorobach układu oddechowego. W ocenie tych zaburzeń szczególnie przydatne są badania spirometryczne umożliwiające oznaczenie objętości i pojemności płuc. W zależności od rodzaju zmian w badaniu spirometrycznym mówi się o zaburzeniach wentylacji typu obturacyjnego (spowodowanych zwężeniem światła oskrzelowego) i restrykcyjnego (spowodowanych zmniejszeniem pojemności życiowej płuc). Przyczyną zmian obturacyjnych jest np. stan zapalny błony śluzowej oskrzeli, jej obrzęk, nacieczenie zapalne i nagromadzenie wydzieliny w świetle oskrzeli, wreszcie skurcz mięśni gładkich oskrzeli a więc zmiany występujące u chorych z astmą oskrzelową. Badanie spirometryczne wymaga jednak dużej współpracy ze strony pacjenta.

Pomiar całkowitej rezystancji dróg oddechowych (sRtot) został wprowadzony jako alternatywna metoda oceny czynności płuc ze szczególnym zastosowaniem u młodszych dzieci z astmą, gdyż wymaga tylko minimalnej współpracy pacjenta. Wykazaliśmy przydatność wykonywania sRtot zamiast spirometrii w diagnostyce astmy u małych dzieci. W innym badaniu wykazaliśmy, że ocena sRaw ułatwia rozpoznanie astmy u dzieci u których niemożliwe było zdiagnozowanie tej choroby według ogólnie przyjętych kryteriów.

Próba wysiłkowa z oceną FEV1 to "złoty standard" w rozpoznawaniu powysiłkowego skurczu oskrzeli. Niestety wykonanie tego badania dostarcza często negatywne wyniki u osób z objawami klinicznymi indukowanymi wysiłkiem. Wykazaliśmy, że ocena pola pod krzywą przepływ-objętość (Aex), wyliczanego po wystandaryzowanym wysiłku, zwiększa czułość i negatywną wartość predykcyjną bez istotnej zmiany swoistości próby wysiłkowej, przez co ułatwia identyfikację powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci chorych na astmę. Uważamy, że wyniki tego badania mogą mieć duże znaczenie w praktyce klinicznej.

***Jerzyńska J**, Janas A, Galica K, Stelmach W, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Total specific airway resistance vs spirometry in asthma evaluation in children in a large real-life population. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115(4):272-276.*

*Brzozowska A, Majak P, Grzelewski T, Stelmach W, Kaczmarek J, Stelmach P, **Jerzynska J**, Stelmach I. Measurement of specific airway resistance decreased the risk of delay in asthma diagnosis in children. Allergy Asthma Proc 2009;30(1):47-54.*
*Majak P, Cichalewski L, Ożarek-Hanc A, Stelmach W, **Jerzyńska J**, Stelmach I. Airway response to exercise measured by area under the expiratory flow-volume curve in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111(6):512-515.*

5.1.5. Terapia astmy

Istotnym kierunkiem mojej aktywności naukowej jest poszukiwanie nowych metod leczenia astmy u dzieci. Brałam udział w wielu randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność różnych schematów leczenia astmy u dzieci. Zajęłam się też leczeniem ciężkiej astmy oskrzelowej przeciwciałem monoklonalnym omalizumab dzieci i młodzieży. Przeciwciało to wybiórczo wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE), zapobiegając jej wiązaniu z receptorem FcεRI. W ten sposób zmniejsza się ilość wolnej IgE zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. U osób z astmą oskrzelową omalizumab zmniejsza też liczbę receptorów FcεRI na bazofilach oraz zmniejsza o ok. 90% uwalnianie histaminy z bazofilów po stymulacji alergenem. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy poprawę jakości życia dzieci z astmą po leczeniu omalizumabem, co korelowało z poprawą jakości życia opiekunów oraz zmniejszeniem zużycia steroidów wziewnych przez dzieci. Omalizumab poprawia kontrolę astmy, zmniejsza częstość zaostrzeń choroby oraz liczbę hospitalizacji, co z kolei pozwala na bezpieczne i skuteczne prowadzenie immunoterapii alergenowej u tych pacjentów.

*Sztafińska A, **Jerzyńska J**, Woicka-Kolejwa K, Stelmach. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab – real-life study. Arch Med Sci. 2016 w druku*
*Stelmach I, Majak P, **Jerzyńska J**, Bojo M, Cichalewski Ł, Smejda K. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: a case series from Poland. Arch Med Sci. 2015 Aug 12;11(4):901-4.*
***Jerzyńska J**, Sztafińska A, Woicka-Kolejwa K, Stelmach I. Omalizumab as a new therapeutic approach for children with severe asthma. Postepy Dermatol Alergol. 2014 Feb;31(1):45-6.*
*Stelmach I, Sztafińska A, Woicka-Kolejwa K, **Jerzyńska J**. Omalizumab in the prevention of anaphylaxis during immunotherapy: a case report. Postepy Dermatol Alergol. 2014 Jun;31(3):191-3.*
*Olszowiec-Chlebna M, Majak P, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, **Jerzynska J**, Stelmach I. Effect of inhaled steroid and montelukast on clinical symptoms in children with newly diagnosed asthma: a pilot study. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21:e687-90.*
*Stelmach I, Majak P, **Jerzyńska J**, Stelmach W., Kuna P.: Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children: a randomized pragmatic study. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:359-364.*
*Stelmach I, Ożarek-Hanc A, Zaczeniuk M, Stelmach W, Smejda K, Majak P, **Jerzynska J**, Janas A. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: randomized, placebo controlled trial. Pulm Pharmacol Ther 2015 Apr;31:42-8.*

*Stelmach I, Olszowiec-Chlebna M, **Jerzynska J**, Grzelewski T, Stelmach W, Majak P. Inhaled corticosteroids may have a beneficial effect on bone metabolism in newly diagnosed asthmatic children. Pulm Pharmacol Ther 2011 Aug;24(4):414-420.*

5.1.6. Immunoterapia alergenowa (SIT)

Niezależnie od badań zaprezentowanych w 4 paragrafie autoreferatu zaangażowana byłam również w wiele innych badań oceniających naukowe i kliniczne aspekty immunoterapii, w tym immunoterapii podskórnej. W jednym z tych badań wykazaliśmy, że przyspieszony (9 tygodni) schemat fazy wstępnej immunoterapii preparatem Phostal z alergenami roztoczy nie zwiększa częstości zdarzeń niepożądanych u dzieci chorych na astmę. W innym badaniu wykazaliśmy, że 3 letni okres immunoterapii jest wystarczający, a kolejne 2 lata nie dostarczają większych korzyści klinicznych u dzieci chorych na astmę uczulonych na alergeny roztoczy.

W innym badaniu wykazaliśmy, że kliniczne i immunologiczne efekty SIT u dzieci chorych na astmę, uczulonych na roztocza kurzu domowego, skorelowane są z surowiczym stężeniem witaminy D. Pacjenci z wyższym stężeniem witaminy D doświadczyli większej redukcji nasilenia objawów astmy, większej redukcji dawki GKSw, produkowali więcej TGF-β1 w odpowiedzi na alergen uczulający oraz doszło u nich do wzbudzenia większej liczby limfocytów Foxp3 dodatni po 12 miesiącach immunoterapii. Pośród pacjentów z niedoborem witaminy D (25(OH)D<30ng/ml) obserwowaliśmy mniejszy odsetek dobrej odpowiedzi na SIT. W naszej ocenie wyniki tego badania uzasadniają monitorowanie stężenia witaminy D podczas SIT.

*Majak P, Kaczmarek-Woźniak J, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, **Jerzyńska J**, Stelmach I. One-year follow-up of clinical and inflammatory parameters in children allergic to grass pollen receiving high-dose ultrarush sublingual immunotherapy. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20(7):602-606.*

*Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, Smejda K, **Jerzyńska J**, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(4):274-278.*

*Majak P, **Jerzyńska J**, Smejda K, Stelmach I, Timler D, Stelmach W. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(5):329-335.*

5.1.7. Ekspozycja na czynniki środowiskowe w życiu płodowym i po urodzeniu i jej wpływ na stan zdrowia dzieci

W mojej pracy badawczej zajmowałam się zagadnieniem prenatalnej i postnatalnej ekspozycji na czynniki środowiskowe i jej wpływem na rozwój chorób alergicznych u dzieci. Podstawę podjętych badań stanowiła Polska Kohorta Matka-Dziecko (REPRO_PL). Spośród szeregu czynników środowiskowych badaliśmy narażenie na palenie czynne i bierne, na ftalany oraz ich wpływ na rozwój chorób alergicznych. Badaliśmy również wpływ witaminy D oraz pierwiastków takich jak miedź, cynk na rozwój chorób alergicznych u dzieci. Do oznaczenia kotyniny (biomarkera narażenia na palenie czynne i bierne) metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas użyliśmy śliny, którą pobieraliśmy trzykrotnie w ciąży oraz mocz dzieci rocznych i dwuletnich. Wykazaliśmy, że wysokie narażenie matek na ftalany często stosowane jako stabilizatory i plastyfikatory w kosmetykach, produktach higieny osobistej, tworzywach sztucznych, zabawkach, sprzęcie medycznym i materiałów budowlanych jest czynnikiem ryzyka rozwoju alergii pokarmowej u dzieci w drugim roku życia. Wyższe stężenia cynku i miedzi w krwi pępowinowej były związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem świszczącego oddechu w 1 -letnich dzieci. Efekt ten obserwowano tylko u dzieci narażonych na dym tytoniowy w domu. Wykazaliśmy też znacznie mniejszą aktywność enzymu peroksydazy glutationowej 3 w osoczu krwi pępowinowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w pierwszym roku życia. Wykazaliśmy brak równowagi w systemie obrony antyoksydacyjnej we krwi pępowinowej, które mogą prowadzić do rozwoju atopowego zapalenia skóry lub świszczącego oddechu u niemowląt. Stwierdziliśmy, że związek pomiędzy stanem składników pokarmowych u matki w czasie ciąży i zdrowia dziecka jest skomplikowany i współdziała z innymi czynnikami środowiskowymi, takimi jak ekspozycja tytoniu. Wykazaliśmy, że stężenie witaminy D we krwi pępowinowej odwrotnie koreluje z ryzykiem wystąpienia świszczącego oddechu, zwłaszcza o etiologii wirusowej w wieku 2 lat, ale nie stwierdziliśmy związku z alergią pokarmową, atopowym zapaleniem skóry i częstością zakażeń. Analiza regresji wykazała, że atopia u rodziców, wyższe wykształcenie ojca i częstsze sprzątanie domu znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia atopowego zapalenie skóry w pierwszym roku życia. Posiadanie zwierzaka w domu w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia alergii pokarmowej. Dłuższe karmienie piersią zmniejszało ryzyko zarówno alergii pokarmowej jak i atopowego zapalenia

skóry w pierwszym roku życia dziecka. Powyższe badania wykonaliśmy we współpracy z Instytutem Medycyny Pracy w Łodzi.

Opisaliśmy również przypadek kobiety (wcześniej bez objawów choroby), u której rozwinęły się objawy alergii i astmy oskrzelowej po 5 -tygodniowym pobycie w więzieniu, gdzie została przydzielona do celi dla palących z pięcioma innymi kobietami aktywnie palącymi dzień i noc w celi. Przypadek ten sugeruje, że astma i atopia może rozwinąć się, nawet w późniejszych etapach życia, przez wysoką ekspozycję na dym tytoniowy, w warunkach, które są zbliżone do eksperymentalnych i które z reguły nie występują w prawdziwym życiu.

*Stelmach I, Majak P, **Jerzynska J,** Podlecka D, Stelmach W, Polańska K, Gromadzińska J, Wąsowicz W, Hanke W. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. Respir Med 2015;109(1):38-43.*

*Stelmach I, Majak P, **Jerzynska J,** Podlecka D, Stelmach W, Polańska K, Ligocka D, Hanke The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. W. Allergy Asthma Proc 2015;36(4):72-78.*

*Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Kopka M, Majak P, **Jerzynska J,** Stelmach W, Polańska K, Sobala W, Gromadzińska J, Wąsowicz W, Hanke W. The role of zinc, copper, plasma glutathione peroxidase enzyme, and vitamins in the development of allergic diseases in early childhood: The Polish mother and child cohort study. Allergy Asthma Proc 2014;35(3):227-232.*

*Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K, Majak P, **Jerzynska J,** Stelmach W, Polańska K, Sobala W, Krysicka J, Hanke W. Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze. Allergy Asthma Proc 2014;35(5):382-389.*

***Jerzynska J,** Stelmach I, Grzelewski T, Stelmach W, Krakowiak J. High exposure to passive tobacco smoking and the development of asthma in an adult patient who had never smoked. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(3):433-434. Correspondence.*

5.2. Podsumowania dorobku naukowego

Łączna liczba opublikowanych prac: 70 prac oryginalnych (w tym 54 opublikowanych z IF), 10 prac poglądowych.

- Suma punktów **MNiSW** za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **1375**, w tym **131** pkt przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne
- Suma punktów **impact factor (IF)** prac wynosi **155,285**, w tym **14,574** przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne

Dodatkowo, 1 list do redakcji o wartości **32** punktów MNiSW oraz współczynniku IF **10,191**.

Dodatkowo, 3 rozdziały w publikacjach książkowych.

Łącznie 453 cytowań, indeks Hirscha wynosi **11**. (Źródło: ISI Web of Science Core Collection).

Łącznie 598 cytowań, indeks Hirscha wynosi **12**. (Źródło: Scopus).

Listę publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz 595 z późn. zm.) oraz analizę bibliometryczną dorobku naukowego wykonaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przedstawiono w odrębnych załącznikach.

6. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

6.1. Działalność dydaktyczna

Od 2005 roku jako adiunkt w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii prowadzę zajęcia, seminaria oraz wykłady dla studentów oddziału stomatologii z zakresu pediatrii i alergologii, dla studentów oddziału zdrowia publicznego z zakresu pediatrii oraz dla studentów oddziału analityki medycznej z zakresu pediatrii. Od wielu lat prowadzę zajęcia z pediatrii, alergologii i pulmonologii ze studentami oddziału anglojęzycznego. Odpowiadam również za przygotowanie zaliczeń i egzaminów z wymienionych przedmiotów. Pełnię funkcję koordynatora zajęć uxp (wirtualna uczelnia) z zakresu pediatrii. Jestem kierownikiem specjalizacji 5 lekarzy, w tym jedna osoba uzyskała tytuł specjalisty w zakresie pediatrii pod moim kierunkiem. Byłam recenzentem jednej pracy licencjackiej. Jestem promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich, które zakończą się obroną w lipcu 2016 roku (lek. Magdalena Zaczeniuk, lek. Łukasz Cichalewski) oraz opiekunem naukowym byłam w licznych przewodach doktorskich i pracach magisterskich.

W ramach działalności dydaktycznej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi prowadzę opiekę naukową nad studentami Koła Naukowego działającego przy Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii UM w Łodzi. Efektem tej działalności było przygotowanie i prezentacja dwóch prac studenckich na Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Studenckich Towarzystw Naukowych i Młodych Lekarzy "Juvenes pro medicina" 2015, gdzie jedna z tych prac zdobyła II nagrodę w sesji pediatrycznej.

Byłam autorką/współautorką 3 książek. Byłam również redaktorem naukowym skryptu z pediatrii dla studentów stomatologii (w tym autorką/współautorką 4 rozdziałów).

Jestem recenzentem w czasopismach naukowych.

Prowadzę wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP prowadzonych w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii oraz na wielu konferencjach i zebraniach lekarskich.

Jestem jednym z założycieli oraz członkiem Zarządu Stowarzyszenia Pomocy Dzieciom z Chorobami Alergicznymi i Zaburzeniami Odporności "Zielony Balonik" oraz Zarządu Pediatrycznego Forum Profilaktyki Chorób Cywilizacyjnych. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz American Academy of Allergy Asthma and Immunology.
Za osiągnięcia naukowe otrzymałam wielokrotnie (2009-2015) Nagrodę I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
Istotnym elementem mojej dotychczasowej kariery zawodowej była też działalność edukacyjna i popularnonaukowa adresowana do pacjentów – dzieci z chorobami alergicznymi - i ich rodzin.

6.2. Działalność organizacyjna

W 2001 roku byłam organizatorką i założycielką Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Medpuls, zajmującego się głównie rehabilitacją dzieci i młodzieży. W ramach NZOZ powstało m.in. przedszkole dla dzieci z różnym stopniem niepełnosprawności. Od początku działalności NZOZ jestem jego Kierownikiem. W 2009 roku NZOZ Medpuls wdrożył i certyfikował System Zarządzania Jakością zgodny z normą ISO 9000:2008. Certyfikat jest odnawiany co trzy lata. W NZOZ Medpuls pełnię funkcję Pełnomocnika ds. Jakości i audytora wewnętrznego.
W dotychczasowej karierze zawodowej brałam czynny udział w licznych konferencjach naukowych. W latach 2014-2015 Byłam członkiem komitetu naukowego, przewodniczącą sesji Konferencji Juvenes Pro Medicina odbywających się w Łodzi oraz wielokrotnie członkiem komitetu naukowego Zjazdu Pediatrycznego Forum Profilaktyki Chorób Cywilizacyjnych w Łodzi w latach 2009-2013. W innych konferencjach ogólnopolskich byłam trzykrotnie członkiem komitetu naukowego, jeden raz komitetu organizacyjnego.
W latach 2000-2003 byłam współorganizatorem Programu Prewencji Chorób Alergicznych ze szczególnym uwzględnieniem astmy oskrzelowej w województwie łódzkim, który był finansowany przez Kasę Chorych w Łodzi. W ramach programu prowadziłam wykłady i ćwiczenia dla dzieci i rodziców w „szkole dla alergików".

Joanna Jerzyńska

Dr n. med. Joanna Jerzyńska