

dr n. med. Anna Lewandowska-Polak

**AUTOREFERAT**

Łódź, 2019

**1. Imię i Nazwisko**

Anna Lewandowska-Polak

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

**Lekarz medycyny** – dyplom Akademii Medycznej w Łodzi 1998

**Doktor nauk medycznych** – Uniwersytet Medyczny w Łodzi 2006

Tytuł rozprawy doktorskiej: **„Uwalnianie i modulacja uwalniania mediatorów zapalnych z komórek polipów nosa.”** promotor pracy prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski, praca wyróżniona.

**Specjalista chorób wewnętrznych** 2007

**Specjalista alergologii** 2010

**Specjalista reumatologii** 2015

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

Po ukończeniu Akademii Medycznej w Łodzi rozpoczęłam pracę na stanowisku asystenta w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierownictwem prof. Marka L. Kowalskiego. Po obronie pracy doktorskiej i zdaniu egzaminu specjalizacyjnego z chorób wewnętrznych w 2007 r kontynuowałam pracę na stanowisku adiunkta. Jednocześnie od 2000 do 2015 r pracowałam w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii, Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi.

Od 2015 r pracuję na stanowisku starszego wykładowcy w Klinice Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i jako starszy asystent Kliniki Reumatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralnego

Szpitala Weteranów w Łodzi. Pracuję również w Poradni Reumatologicznej i Regionalnym Centrum Wczesnej Diagnostyki Reumatologicznej przy Klinice Reumatologii.

Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych odbywałam w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (opiekun - prof. dr hab. Krzysztof Chojnowski), szkolenie w dziedzinie alergologii w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii (opiekun – prof. dr hab. Marek L. Kowalski), a specjalizację w zakresie reumatologii w Oddziale Reumatologii szpitala im. Mikołaja Kopernika w Łodzi (opiekun - dr n. med. Jolanta Lewandowicz).

**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.):**

**4.1 tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,**

Cykl 5 publikacji pod zbiorczym tytułem:

**Wpływ czynników infekcyjnych na przebieg odpowiedzi immunologicznej i regenerację nabłonka dróg oddechowych.**

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

1. **Lewandowska-Polak A**, Brauncajs M, Paradowska E, Jarzębska M, Kurowski M, Moskwa S, Leśnikowski ZJ, Kowalski ML. Human parainfluenza virus type 3 (HPIV3) induces production of IFN $\gamma$  and RANTES in human nasal epithelial cells (HNECs). J Inflamm (Lond). 2015; 21;12:16. doi: 10.1186/s12950-015-0054-7. eCollection 2015.

**IF 1,975 MNISW 20**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu doświadczeń, opracowywaniu danych, analizie statystycznej, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.*

2. **Lewandowska-Polak A**, Jarzębska M, Brauncajs M, Grzegorzczak J, Kowalski ML. Uszkodzenia i regeneracja nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych – walidacja doświadczalnych metod oceny. Alergia Astma Immunologia 2016; 21 (3): 162-168. doi: 10.5281/zenodo.3061226.

**MNISW 9**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy, wykonywaniu doświadczeń w hodowlach komórkowych, interpretacji i analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptu. Jestem również autorem korespondencyjnym tej pracy. Mój udział oceniam na 70%.*

3. **Lewandowska-Polak A**, Jarzębska M, Brauncajs M, Pawełczyk M, Kurowski M, Chałubiński M, Makowska J, Kowalski ML. Toll-like receptor agonists modulate wound regeneration in airway epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 20;19(8). pii: E2456. doi: 10.3390/ijms19082456.

**IF 3,687, MNISW 30**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy, wykonywaniu doświadczeń w hodowlach komórkowych, wizualnej ocenie i pomiarach regeneracji komórek, analizie statystycznej wyników i przygotowaniu manuskryptu. Jestem również autorem korespondencyjnym tej pracy. Mój udział oceniam na 80%.*

4. **Lewandowska-Polak A**, Brauncajs M, Jarzębska M, Olszewska-Ziąber A, Makowska J, Kowalski ML. Enhanced inhibition of nasal epithelial cell repair by innate stimulation in patients with allergic rhinitis. *Alergia Astma Immunologia* 2019; 24 (1): 18-23. doi: 10.5281/zenodo.3066354.

**MNISW 9**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy, rekrutacji i badaniu pacjentów, analizie statystycznej wyników i przygotowaniu manuskryptu. Jestem również autorem korespondencyjnym tej pracy. Mój udział oceniam na 75%.*

5. **Lewandowska-Polak A**, Brauncajs M, Jarzębska M, Pawełczyk M, Kurowski M, Makowska J, Kowalski ML. Parainfluenza virus infection enhances NSAIDs-induced inhibition of PGE2 generation and COX-2 expression in human airway epithelial cells. *Advances in Medical Science* 2019 64 (2),338-343, doi: 10.1016/j.advms. 2019.04.004.

**IF 2,064, MNISW 15**

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji badania, zaplanowaniu doświadczeń, opracowywaniu danych i analizie statystycznej i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.*

**Całkowity IF 7,726 i liczba punktów MNISW 83**

### **4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

#### **4.3.1. Wprowadzenie**

Nabłonek dróg oddechowych stanowi barierę pełniącą rolę obronną przed wpływem czynników zewnętrznych takich jak drobnoustroje, alergeny, dym tytoniowy, substancje drażniące. Jest zbudowany z komórek ściśle przylegających do siebie, ograniczając w ten sposób wnikanie patogenów oraz szkodliwych związków. Jednocześnie nabłonek dróg oddechowych jest nie tylko barierą mechaniczną, ale również pełni rolę w utrzymaniu homeostazy, gdyż jest źródłem związków biologicznie czynnych: cytokin i mediatorów pełniących rolę ochronną, a zarazem uczestniczących w procesie zapalnym. Komórki nabłonka, które znajdują się w miejscu kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym są szczególnie narażone na uszkodzenie i stale podlegają procesom regeneracji. Regeneracja nabłonka jest procesem fizjologicznym, który występuje i w górnych i dolnych drogach oddechowych, zarówno u osób zdrowych, jak i osób chorych na choroby zapalne dróg oddechowych. Jednocześnie uszkodzenie nabłonka prowadzi do inicjacji procesu zapalnego, który u niektórych osób prowadzi do wyzdrowienia, a u niektórych staje się początkiem przebudowy strukturalnej dróg oddechowych.

Przewlekłe choroby zapalne dróg oddechowych takie jak astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa stanowią istotny problem zdrowia publicznego w Europie. W niektórych krajach, szacuje się, że jedno spośród trojga dzieci choruje na astmę lub alergiczny nieżyt nosa. Mimo tak powszechnego występowania przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego nie jest w pełni wyjaśniona przyczyna utrzymywania się zapalenia w drogach oddechowych u osób chorych. Początkowo, większość badań związanych z etiopatogenezą astmy oskrzelowej i innych chorób zapalnych, takich jak na przykład przewlekłe zapalenie zatok, dotyczyło znaczenia alergii w rozwoju i utrzymywaniu się procesu zapalnego. Jednakże zapalenie w drogach oddechowych stwierdzano również u osób, które alergii nie mają. Wykazano, że u chorych na astmę nasilenie zapalenia i przebudowa oskrzeli korelują z ciężkością choroby, ale pozostają bez związku z obecnością atopii. Ponadto wykazano, że przebudowa oskrzeli typowa dla astmy może występować u dzieci, u których nie stwierdzano zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych, co wskazuje na inny mechanizm przebudowy oskrzeli niż zapalenie eozynofilowe. Według współczesnych koncepcji w patogenezie astmy oskrzelowej należy uwzględnić defekt bariery nabłonkowej oraz zaburzenia regeneracji

nabłonka po uszkodzeniu. Postuluje się, że wrażliwość nabłonka na czynniki środowiskowe oraz nieprawidłowa regeneracja uszkodzonego nabłonka może prowadzić do przetrwania zapalenia i przebudowy oskrzeli. Jednocześnie wciąż brakuje danych odnośnie zależności między czynnikami zakaźnymi, regeneracją i odpowiedzią immunologiczną nabłonka. Jest wiele badań pokazujących wpływ drobnoustrojów i stymulacji receptorów odpowiedzi nieswoistej w układzie pokarmowym, natomiast są tylko nieliczne doniesienia opisujące wpływ patogenów na regenerację nabłonka dróg oddechowych. Z tego względu przesłanką do podjęcia badań była weryfikacja hipotezy mówiącej, że czynniki infekcyjne, wpływając na odpowiedź immunologiczną, modulują regenerację nabłonka.

#### 4.3.2 Cel prowadzonych badań

Głównym celem naukowym moich badań była ocena wpływu czynników infekcyjnych na odpowiedź immunologiczną nabłonka i testowanie hipotezy czy i w jaki sposób czynniki infekcyjne modulują procesy regeneracji nabłonka dróg oddechowych.

Głównemu celowi zostały przyporządkowane następujące szczegółowe zadania badawcze:

1. Ocena wpływu wybranych wirusów na uwalnianie cytokin i mediatorów zapalnych przez komórki nabłonka dróg oddechowych.
2. Stworzenie i wdrożenie modelu uszkodzenia nabłonka i oceny naprawy.
3. Ocena wpływu wybranych wirusów na uszkodzenie i regenerację nabłonka dróg oddechowych.
4. Ocena wpływu stymulacji receptorów odpowiedzi nieswoistej na uszkodzenie i naprawę nabłonka.

W publikacji 1: „Human parainfluenza virus type 3 (HPIV3) induces production of IFN $\gamma$  and RANTES in human nasal epithelial cells (HNECs)” opisano wpływ zakażenia ludzkim wirusem paragrypy (PIV3) na odpowiedź immunologiczną wyrażającą się produkcją i uwalnianiem cytokin przez komórki nabłonka górnych dróg oddechowych. Według danych z literatury ludzki wirus paragrypy (HPIV – human parainfluenza virus) należący do rodziny Paramyxoviridae jest często czynnikiem etiologicznym zapaleń krtani i tchawicy u dzieci (serotypy PIV1 i PIV2), zapaleń oskrzelików i zapaleń płuc (PIV3 i PIV4) oraz wywołuje zaostrzenia astmy zarówno u dzieci i dorosłych (PIV3). Jak dotąd, wpływ zakażenia na nabłonek górnych dróg oddechowych nie został dokładnie opisany. W związku z tym, celem pracy było zbadanie wpływu PIV3 na produkcję i uwalnianie cytokin z nabłonka górnych dróg oddechowych. Jako model doświadczalny wykorzystano linię komórkową RPMI 2650. Jest to

linia komórkowa wyprowadzona w 1962 r z raka płaskonabłonkowego przegrody nosa, która pod względem kariotypu, ekspresji cytokeratyny i produkcji śluzu wykazuje cechy pierwotnych komórek nabłonka nosa. Pod wpływem zakażenia PIV3, w badanym modelu, stwierdzono istotny wzrost ekspresji mRNA dla interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) po 24 godzinach od zakażenia. W nadsączach z hodowli komórkowych obserwowano również uwalnianie białka IFN- $\gamma$  po 24 i 48 godzinach od zakażenia wirusem. PIV3 indukował także istotny wzrost ekspresji mRNA oraz uwalnianie prozapalnej cytokiny RANTES po 72 godz od zakażenia. W zastosowanym modelu nie stwierdzono natomiast wpływu zakażenia na syntezę i uwalnianie innych badanych cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-10, TSLP, IL-8, GM-CSF oraz eotaksyny). W pracy tej wykazano po raz pierwszy, że komórki nabłonka górnych dróg oddechowych uwalniają IFN- $\gamma$  pod wpływem stymulacji wirusem paragrypy. Wydzielanie IFN- $\gamma$  przez komórki nabłonka oddechowego w następstwie infekcji wirusowej stanowić może mechanizm obronny ograniczający dalszą infekcję autokrynnie przez sam nabłonek, a tym samym może mieć działanie ograniczające destrukcyjny wpływ rozwijającego się zapalenia na otaczające tkanki. Zwiększone uwalnianie chemokiny RANTES po zakażeniu wirusowym, obserwowano także w innych modelach badawczych. Zjawisko to może przyczyniać się do powstawania indukowanych infekcją wirusową zaostrzeń przewlekłych chorób obturacyjnych układu oddechowego.

W pracy potwierdzono również, że wirus PIV3 zakaża komórki górnych dróg oddechowych i wywołuje odpowiedź immunologiczną, która może przyczyniać się do wywołania lub zaostrzenia przewlekłego procesu zapalnego. Jednocześnie potwierdzono, że zakażenie może mieć wielokierunkowe działanie biologiczne, a brak stwierdzenia uwalniania niektórych cytokin, może wynikać z braku dodatkowego czynnika, który występuje na przykład w warunkach *in vivo*. W ten sposób uzyskane wyniki potwierdziły złożoność oddziaływań między czynnikiem infekcyjnym a nabłonkiem oddechowym.

W publikacji 2: „Uszkodzenia i regeneracja nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych – walidacja doświadczalnych metod oceny” opisano opracowanie i zastosowanie modelu *in vitro* uszkodzenia i naprawy nabłonka dróg oddechowych, który umożliwił przeprowadzenie badań nad rolą czynników infekcyjnych w modulacji procesu regeneracji nabłonka dróg oddechowych (opisane w publikacji 3 i 4). Badanie podjęto w celu zwalidowania modelu uszkodzenia oraz metod oceny naprawy komórek nabłonka, możliwego do wykorzystania do badania wpływu czynników zewnętrznych na regenerację nabłonka. W badaniu zastosowano dostępne komercyjnie linie komórkowe nabłonka górnych dróg oddechowych i oskrzeli. Do badania nabłonka górnych dróg oddechowych zastosowano linię RPMI 2650, a do badania nabłonka dolnych dróg oddechowych wykorzystano linię komórkową BEAS-2B (ludzki nabłonek oskrzeli unieśmiertelniony adenowirusem 12-SV40 (Ad12SV40)



i klonowany). Uszkodzenie i regenerację nabłonka górnych dróg oddechowych linii RPMI 2650 oceniono morfometrycznie w 8 niezależnych doświadczeniach, a komórek nabłonka dolnych dróg oddechowych w 10 niezależnych doświadczeniach. Komórki nabłonka górnych dróg oddechowych linii RPMI 2650 ulegały spontanicznej regeneracji średnio po  $5 \pm 1$  dniach od uszkodzenia, natomiast w hodowlach komórek dolnych dróg oddechowych linii BEAS-2B całkowitą regenerację uszkodzenia stwierdzano już po średnio  $24 \pm 2$  godzinach. Na każdej płytce wykonywano po 2 uszkodzenia prostopadle do siebie i dokonywano pomiaru pola powierzchni uszkodzenia w 4 punktach, a następnie wyliczano średnią. Na podstawie średniej z 4 punktów wyliczano % regeneracji. W pierwszych doświadczeniach oceniono powtarzalność uszkodzenia. W opisywanym badaniu potwierdzono, że linie komórki RPMI 2650 i BEAS-2B w ustalonych warunkach hodowli wykazują zlewny wzrost formując pojedynczą warstwę komórek, co potwierdza ich przydatność do badań regeneracji nabłonka. Powstawanie pojedynczej warstwy potwierdzono w badaniu z zastosowaniem urządzenia do monitorowania oporności RTCA-DP xCELLigence, w którym ustalono optymalną ilość komórek do dalszych doświadczeń. Jest to nowoczesna metoda badania funkcji barierowych komórek w hodowli, której zasada opiera się na wzroście oporności przy zwiększeniu ilości komórek i ich silniejszym związaniu ze sobą. Metoda ta była z powodzeniem wykorzystywana do dynamicznej oceny wpływu czynników zewnętrznych na właściwości barierowe nabłonka. W odróżnieniu od monitorowania śródnabłonkowej oporności TER (transepithelial resistance) może ona znaleźć zastosowanie w przypadku komórek, które w mniejszym stopniu niż komórki pierwotne podlegają różnicowaniu w hodowli, gdyż wzrost TER jest ściśle związany z różnicowaniem komórek, a linie takie jak RPMI 2650 i BEAS-2B wykazują ograniczone zdolności różnicowania. W naszym badaniu udało się również prowadzić hodowle w modelu powietrze–płyn (ALI, air-liquid interface). Model ten umożliwia pełne różnicowanie się komórek nabłonka dróg oddechowych i jest najbardziej zbliżony do warunków *in vivo*. Wiadomo, że pierwotne komórki nabłonka zarówno uzyskiwane od pacjentów na przykład metodą cytologii złuszczeniowej błony śluzowej oskrzeli lub nosa, jak i dostępne komercyjnie w bankach komórkowych wykazują zdolność do wzrostu i różnicowania w warunkach hodowli ALI, co można potwierdzić przez pomiar wzrostu śródnabłonkowego oporu TER. Jednak z uwagi na ograniczenia w możliwości prowadzenia hodowli pierwotnych, takie jak wyższy koszt, krótsze przeżycie komórek, większą zmienność między pacjentami oraz ograniczoną możliwość pasażowania, linie komórkowe stanowią alternatywny i przydatny model. W naszym modelu uzyskano wzrost TER w czasie hodowli w warunkach ALI. Udało nam się również zaobserwować wzrost TER obrazujący regenerację po mechanicznym uszkodzeniu, co odzwierciedla regenerację nabłonka. Wartości TER w liniach komórkowych były niższe niż w hodowlach pierwotnych

nabłonka dróg oddechowych, jednak uzyskane wzrosty TER stanowią istotne uzupełnienie doświadczeń z analizą wizualną obrazu i mogą być wykorzystywane do obserwacji wpływu czynników zewnętrznych na regenerację. Jedną z największych korzyści płynących ze stosowania w linii komórkowych jest lepsza dostępność i większa możliwość proliferacji tych komórek co decyduje o ich przydatności do badań fizjologii nabłonka. Hodowla linii daje również możliwość ścisłego kontrolowania warunków doświadczalnych i modyfikacji właściwości środowiska komórek poprzez aplikację substancji biologicznie czynnych w wielu stężeniach i dobrania warunków, które potem można zastosować w hodowlach pierwotnych. Zastosowany model *in vitro* uszkodzenia i naprawy umożliwił dalsze prowadzenie badań nad identyfikacją czynników, które mogą modulować regenerację nabłonka i których celem było wyjaśnienie zaburzeń funkcji barierowej nabłonka u pacjentów cierpiących z powodu astmy oskrzelowej i innych chorób zapalnych górnych i dolnych dróg oddechowych.

W publikacji 3: „Toll-like receptor agonists modulate wound regeneration in airway epithelial cells” opracowany wcześniej model uszkodzenia i badania regeneracji zastosowano do oceny modulacji regeneracji nabłonka przez produkty drobnoustrojów za pośrednictwem receptorów Toll-podobnych. Uszkodzone i nieuszkodzone hodowle poddawano działaniu ligandów receptorów Toll-podobnych: poly (I:C) (agonista TLR3) i lipopolisacharydu - LPS (agonista TLR4), a także stymulowano alergenem roztoczy kurzu domowego Der pI lub nadsączem uzyskiwanym z komórek bezpośrednio zakażonych rinowirusem (RV1b). Badanie pokazało, że stymulacja receptorów Toll-podobnych: TLR3 i TLR4 powodowała istotne zahamowanie regeneracji w komórkach linii BEAS-2B, co dowodzi udziału czynników infekcyjnych w modulacji naprawy nabłonka. W celu analizy pośredniego wpływu infekcji na proces regeneracji nabłonka wykorzystano nadsącz zebrane z komórek zakażonych rinowirusem (serotyp RV1b). Dodanie nadsączy z komórek zakażonych rinowirusem, powodowało istotne statystycznie zahamowanie regeneracji w komórkach dolnych dróg oddechowych. Zaobserwowano również, że dodanie inhibitora lipopolisacharydu do uszkodzonych mechanicznie hodowli powodowało brak hamowania regeneracji obserwowanej pod wpływem LPS, co potwierdza receptorowe działanie LPS w tym zjawisku. Zmniejszenie przez inhibitor receptora TLR4 (LPS) zahamowania regeneracji w komórkach stymulowanych nadsączem z komórek zakażonych RV1b, wskazuje na możliwy udział receptora TLR4 w nasilaniu upośledzenia regeneracji po infekcji. Porównanie ekspresji cytokin w hodowlach uszkodzonych i nieuszkodzonych pokazało różnice w ekspresji TGF- $\beta$ , chemokiny RANTES oraz interferonu typu I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ). W komórkach uszkodzonych stwierdzano większą ekspresję TGF- $\beta$  i chemokiny RANTES oraz mniejszą ekspresję IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ . Zwiększenie ekspresji czynnika wzrostowego TGF- $\beta$  może potwierdzać mechanizm autokrynnej stymulacji

regeneracji przez nabłonek, natomiast zwiększenie ekspresji RANTES, chemokiny o działaniu prozapalnym pokazuje, że uszkodzenie nabłonka może indukować napływ komórek zapalnych i sprzyjać przewlekaniu się zapalenia. Stymulacja komórek poly (I:C) wywierała odmienny wpływ na ekspresję cytokin w hodowlach uszkodzonych i nieuszkodzonych. W komórkach uszkodzonych, pod wpływem stymulacji poly (I:C), stwierdzano zwiększenie ekspresji IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ , natomiast w hodowlach nieuszkodzonych nie następowało zwiększenie ekspresji IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ . Zwiększenie ekspresji interferonu typu I obserwowano również w hodowlach stymulowanych nadsączem z nadkomórek zakażonych RV1b. Samo uszkodzenie nie zwiększało ekspresji interferonów, ale dodanie nadsącza powodowało istotny wzrost ekspresji. Preinkubacja hodowli komórkowych z inhibitorem TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ , TRIF-Pepinh), przed stymulacją poly (I:C), powodowało zmniejszenie uwalniania interferonów, a w hodowlach preinkubowanych z inhibitorem nie obserwowano zahamowania regeneracji obserwowanej pod wpływem poly (I:C), co potwierdziło wpływ modulacji TLR3 na regenerację nabłonka. Interesującą obserwacją było, że w hodowlach preinkubowanych z inhibitorem TRIF, a następnie stymulowanych supernatantem, również obserwowano zmniejszenie zahamowania regeneracji, co może wskazywać na udział alarmin w stymulacji receptora TLR3. W hodowlach stymulowanych LPS, dodanie inhibitora MyD88 (MyD88 Pepinh) przyspieszało regenerację w porównaniu z hodowlami do których nie dodawano inhibitora MyD88. Podobnie dodanie supernatantu wirusowego do hodowli preinkubowanych z inhibitorem MyD88 również zmniejszało zahamowanie indukowane samym supernatantem. Wyniki opisywanego badania potwierdziły, że regeneracja nabłonka dróg oddechowych jest modulowana przez produkty drobnoustrojów za pośrednictwem receptorów Toll-podobnych i pokazały możliwą rolę wirusów przebudowie strukturalnej dróg oddechowych, przez upośledzanie regeneracji oraz dysregulację odpowiedzi immunologicznej. W przyszłości, uzyskane wyniki, dają również podstawy do tworzenia nowych strategii terapeutycznych przez wpływanie na receptory odpowiedzi nieswoistej.

Kolejnym etapem badań była ocena regeneracji nabłonka i modulacji naprawy w pierwotnych hodowlach nabłonka górnych dróg oddechowych opisana w publikacji 4 zatytułowanej: „Enhanced inhibition of nasal epithelial cell repair by innate stimulation in patients with allergic rhinitis”. Komórki nabłonka nosa pobierano metodą cytologii złuszczeniowej od osób chorych na alergiczny nieżyt nosa i osób zdrowych. Do badania włączono 8 pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa oraz 7 osób zdrowych. Żadna z osób włączonych do badania nie chorowała na astmę oskrzelową, przed badaniem wyłączono również z terapii glikokortykosteroidy donosowe. Komórki nabłonka hodowano do zlewności, a następnie uszkodzono mechanicznie. Do uszkodzonych hodowli dodawano agonistów

receptorów Toll-podobnych: poly (I:C) lub lipopolisacharyd (LPS), alergen roztoczy kurzu domowego Der p1 lub nadsączka z komórek zakażonych rinowirusem. We wstępnych doświadczeniach oceniono spontaniczną regenerację komórek nabłonka nosa wykonując wizualną analizę i pomiary morfometryczne 3, 6, 12, 18 i 24 godziny po uszkodzeniu. Pełną regenerację komórek w hodowli po uszkodzeniu stwierdzano po 20-24 godzinach. Nie zaobserwowano różnicy w dynamice spontanicznej regeneracji nabłonka górnych dróg oddechowych osób chorych na alergiczny nieżyt nosa i osób zdrowych. Jednocześnie hodowla nabłonka osób zdrowych częściej kończyła się niepowodzeniem (brak przyklejenia komórek, brak proliferacji w naczyniu hodowlanym), co sugerować może nieprawidłową aktywację i zwiększone zdolności proliferacyjne nabłonka u osób z przewlekłym procesem zapalnym górnych dróg oddechowych.

Inkubacja uszkodzonych hodowli z poly (I:C) lub lipopolisacharydem powodowała hamowanie naprawy nabłonka zarówno u osób chorych, jak i zdrowych. Porównanie zahamowania u osób chorych i zdrowych pokazało jednak większe zahamowanie u osób chorych. Dodanie nadsączu z hodowli zakażonych rinowirusem również hamowało regenerację. Silniejsze zahamowanie stwierdzono u osób chorych na alergiczny nieżyt nosa niż osób zdrowych. Nie stwierdzono natomiast wpływu alergenu Der pI na regenerację ani u osób chorych na alergiczny nieżyt nosa ani u osób zdrowych. W opisywanym badaniu po raz pierwszy udokumentowano wpływ agonistów receptorów Toll-podobnych poly (I:C) i LPS na regenerację nabłonka górnych dróg oddechowych u osób chorych na alergiczny nieżyt nosa i zdrowych. W oparciu o uzyskane wyniki sformułowano wniosek, że produkty drobnoustrojów wywierają efekt modulujący regenerację nabłonka nosa, a osoby chore na alergiczny nieżyt nosa były bardziej podatne zahamowanie regeneracji nabłonka, co potwierdza złożoną patogenezę utrwalania się procesu zapalnego i powstawania trwałych zmian strukturalnych w drogach oddechowych.

W publikacji 5: „Parainfluenza virus infection enhances NSAIDs–induced inhibition of PGE2 generation and COX-2 expression in human airway epithelial cells”, zamykającej cykl, opisano wpływ wirusa PIV3 na generację i uwalnianie metabolitów kwasu arachidonowego w nabłonku dróg oddechowych. W badaniu tym udokumentowano, nie opisywane wcześniej, oddziaływanie infekcji na szlak cyklooksygenaz, polegające na zwiększeniu przez zakażenie wrażliwości komórek na hamujące działanie selektywnego inhibitora cyklooksygenazy 2 (COX-2) – celekoksybu. Celem pracy była ocena wpływu PIV3 na główne metabolity i enzymy szlaku przemian kwasu arachidonowego. Postawiono również tezę, że oddziaływanie zakażenia na produkcję i uwalnianie metabolitów kwasu arachidonowego, może być modulowane przez leki z grupy niesterydowych przeciwzapalnych (NLPZ). Badanie prowadzono w modelu z wykorzystaniem linii RPMI 2650 i BEAS-2B. Komórki zakażano PIV3 oraz dodawano

selektywny (celekoksyb) lub nieselektywny (naproksen) inhibitor cyklooksygenaz. W nadsącach oznaczano stężenie prostaglandyny E2 (PGE2) i kwasu 15 hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE), w komórkach badano ekspresję cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1, COX-2) i lipoksygenaz (15-LO i 5-LO). W nabłonku górnych dróg oddechowych obserwowano mniejsze uwalnianie PGE2 przez komórki zakażone PIV3 niż przez komórki niezakażone. Również ekspresja COX-2 w komórkach zakażonych była mniejsza. Nie stwierdzano wpływu zakażenia na ekspresję cyklooksygenazy 1 (COX-1), 5-lipoksygenazy (5-LO), 15-lipoksygenazy (15-LO), ani na uwalnianie głównego metabolitu szlaku 15-LO – 15-HETE. Zarówno zakażone, jak i niezakażone komórki inkubowane z naproksenem uwalniały mniej PGE2 do nadsączy. Natomiast dodanie celekoksybu, powodowało istotnie większe zahamowanie uwalniania PGE2 z komórek RPMI 2650, ale w odróżnieniu od naproksenu obniżenie uwalniania PGE2 było istotnie większe w komórkach zakażonych niż w niezakażonych. Naproksen ani celekoksyb nie wpływały na uwalnianie 15-HETE ani w zakażonych, ani w niezakażonych hodowlach. W komórkach dolnych dróg oddechowych zakażenie powodowało natomiast wzrost uwalniania PGE2 oraz zwiększenie ekspresji COX-2 i podobnie jak w linii RPMI 2650 nie wpływało na uwalnianie 15-HETE, ani ekspresję mRNA dla COX-1, 5-LO and 15-LO. Inkubacja komórek z naproksenem hamowała uwalnianie PGE2 oraz ekspresję COX-2 zarówno w zakażonych, jak i niezakażonych hodowlach. Pod wpływem celekoksybu zaobserwowano natomiast większe zahamowanie produkcji PGE2 w komórkach zakażonych w porównaniu z komórkami niezakażonymi. Również ekspresja mRNA dla COX-2 była silniej obniżona przez celekoksyb w komórkach zakażonych PIV3. Jest to pierwsze badanie, w którym oceniono jednocześnie wpływ zakażenia wirusowego i leku z grupy NLPZ na generację PGE2 i ekspresję mRNA dla COX-2 w nabłonku dróg oddechowych. Na szczególną uwagę zasługuje obserwacja, że zakażenie wirusowe może modulować metabolizm kwasu arachidonowego w nabłonku dróg oddechowych czyniąc te komórki bardziej wrażliwymi na działanie hamujące selektywnego inhibitora cyklooksygenazy 2 – celekoksybu. Jednocześnie odmienny wpływ infekcji na uwalnianie PGE2 w górnych i dolnych drogach oddechowych pokazuje, że wpływ nawet tego samego wirusa na odpowiedź immunologiczną jest trudny do przewidzenia, zależny od rodzaju komórek zakażonych i prawdopodobnie również od wielu dodatkowych czynników.

Podsumowując należy podkreślić, że obserwacje poczynione w opisanych badaniach uwidoczniły złożoność oddziaływań między nabłonkiem, czynnikami zakaźnymi i odpowiedzią immunologiczną dróg oddechowych, mogą również wskazywać kierunki dalszych badań oraz potencjalne strategie terapeutyczne.

**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 20.04.2019)

Mój dorobek naukowy obejmuje (z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji):

**17** prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznej punktacji **IF 56,991 (383 pkt MNISW)**

**2** prace oryginalne w czasopismach spoza listy filadelfijskiej o łącznej punktacji **9 pkt MNISW**

**2** prace kazuistyczne – **23 pkt MNISW**

**3** prace poglądowe opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznej punktacji **IF 11,242 (78 pkt MNISW)**

**13** prac poglądowych w czasopismach spoza w/w listy – **55 pkt MNISW**

**3** rozdziały w podręcznikach

Łączny **Impact Factor** moich publikacji wynosi **75,959**, a łączna punktacja **MNISW 622**.  
Prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem mają łączną wartość **IF 9,995** i **MNISW 103**.

Moje prace cytowane były (wyluczając autocytaowania) **465** razy wg bazy Scopus, **348** razy wg bazy Web of Science Core Collection. Mój indeks Hirscha wynosi **11** (wg Scopus) oraz **8** (wg Web of Science Core Collection).

Jestem autorką i współautorką **52** doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych zjazdach i konferencjach, przede wszystkim Europejskiej Akademii Alergii

i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA).

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

## 5.2 Tematyka badań przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Tematyką alergologiczną zainteresowałam się kończąc studia, czego wynikiem było powstanie, pod kierunkiem prof. Iwony Grzelewskiej-Rzymowskiej, 3 prac poglądowych związanych z diagnostyką i terapią astmy oskrzelowej i chorób alergicznych (1999).

Następnie, po rozpoczęciu pracy w Klinice Immunologii i Alergii UM w Łodzi, rozpoczęłam badania związane z etiopatogenezą polipów nosa, zapaleniem alergicznym oraz nadwrażliwością na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne. Prowadziłam badania *in vitro*, w hodowlach komórkowych z wykorzystaniem różnych modeli eksperymentalnych, takich jak hodowle nabłonka uzyskiwane metodą „eksplantów” czyli małych fragmentów polipów umieszczanych w podłożu hodowlanym lub hodowlach zawieszinowych uzyskiwanych w wyniku enzymatycznego trawienia polipów nosa. Efektem pracy badawczej były publikacje:

1. Kowalski ML, **Lewandowska-Polak A**, Woźniak J, Ptaśńska A, Jankowski A, Wągrowaska-Danilewicz M, Danilewicz M, Pawliczak R. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005 May;60(5):631-7
2. Pawliczak R, **Lewandowska-Polak A**, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Nov;5(6):463-71. Review
3. Kowalski ML, **Lewandowska A**, Woźniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L: Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):80-5.

W pierwszej z nich: „Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma” pokazano, że u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i ciężką postacią zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, w polipach nosa występuje zwiększona ekspresja mRNA dla białka SCF (Stem cell factor), które jest czynnikiem wzrostowym dla komórek tłuszczowych. Ponadto ekspresja SCF korelowała z liczbą komórek

tucznych oraz liczbą polipektomii wskazując na możliwy związek między czynnikiem SCF a ciężkością przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok.

W pracy poglądowej: „Pathogenesis of nasal polyps: an update” przedstawiono aktualne wówczas poglądy na patogenezę polipów nosa.

Natomiast obserwacje poczynione w pracy: „Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine” były podstawą mojego doktoratu. W badaniu tym wykazano, że w polipach nosa pochodzących od pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę występuje większy odsetek eozynofilów oraz większe stężenie kationowego białka eozynofilów niż u tolerujących aspirynę. Ponadto pokazano, że lek przeciwhistaminowy desloratadyna powoduje zmniejszenie aktywacji zarówno komórek tucznych jak i eozynofilów uzyskanych z polipów nosa osób z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok.

### **5.3 Tematyka badań podjętych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych**

Po obronie pracy doktorskiej kontynuowałam badania związane z patogenezą polipów nosa oraz nadwrażliwością na aspirynę. Efektem badań, w których uczestniczyłam były następujące prace:

1. Jędrzejczak-Czechowicz M, **Lewandowska-Polak A**, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. Clin Exp Allergy. 2008 Jul;38(7):1108-16. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02989.x. Epub 2008 May 6.

Celem badania była identyfikacja szlaków enzymatycznych uczestniczących w indukowanej przez aspirynę produkcji 15-HETE u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę oraz ocena regulacyjnej roli receptorów dla prostaglandyn. Leukocyty krwi obwodowej izolowano od pacjentów nadwrażliwych na aspirynę i tolerujących aspirynę. Komórki stymulowano aspiryną po wstępnej inkubacji z kwasem kafeinowym (inhibitor 15-lipoksygenazy) lub agonistami receptorów dla prostaglandyn. W badaniu stwierdzono, że aspiryna powodowała powstawanie 15-HETE w komórkach pacjentów nadwrażliwych na aspirynę i hamowała uwalnianie prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) w obu grupach pacjentów. Leukocyty pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę produkowały mniej PGE<sub>2</sub> spontanicznie i pod wpływem aspiryny. Preinkubacja komórek z kwasem kafeinowym powodowała obniżenie spontanicznego uwalnianie 15-HETE i całkowicie hamowała indukowane aspiryną uwalnianie 15-HETE u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę. Kwas kafeinowy nie wpływał na spontaniczną generację PGE<sub>2</sub>, ale zwiększał indukowane aspiryną uwalnianie PGE<sub>2</sub>. Dodanie misoprostolu



lub sulprostonu – niespecyficznych agonistów receptorów dla prostaglandyn nie wpływało na spontaniczne uwalnianie 15-HETE, ale hamowało indukowany aspiryną wzrost produkcji 15-HETE u nadwrażliwych na aspirynę. Natomiast u tolerujących aspirynę, preinkubacja komórek z agonistami receptorów powodowała wzrost uwalniania 15-HETE po dodaniu aspiryny. Preinkubacja komórek z agonistami receptorów EP1-3 hamowała indukowane aspiryną uwalnianie 15-HETE, co pokazuje, że wywołane aspiryną uwalnianie 15-HETE jest modulowane za pośrednictwem receptorów dla prostaglandyny EP1 – EP3.

2. Pérez Novo CA, Jędrzejczak-Czechowicz M, **Lewandowska-Polak A**, Claeys C, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Kowalski ML, Bachert C. T cell inflammatory response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. *Clin Exp Allergy*. 2010 Sep;40(9):1323-32. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03577.x.

Praca powstała w ramach projektu pt: „Wpływ superantygenów na przemiany kwasu arachidonowego, eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych i zespół astmy z nadwrażliwością na aspirynę” w ramach dwustronnej umowy z Flandrią, między Uniwersytetem Medycznym w Łodzi a Uniwersytetem w Gandawie. W badaniu oceniono wpływ enterotoksyny *Staphylococcus aureus* (SEB) na aktywację limfocytów T u pacjentów z polipami nosa i astmą oskrzelową oraz badano potencjalny związek z nadwrażliwością na aspirynę. Leukocyty izolowano od osób zdrowych, chorych na astmę z polipami nosa oraz chorych na astmę z polipami nosa i nadwrażliwością na aspirynę. Komórki stymulowano SEB, a następnie badano uwalnianie cytokin limfocytów Th1 i Th2 oraz ekspresję czynnika transkrypcyjnego Foxp3 i białka z nadrodziny receptora dla TNF -TNFRS18-L. Badanie pokazało, że stymulacja SEB zwiększała stężenie IFN- $\gamma$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , IL-5 i IL-2 w nadsączach w obu grupach pacjentów chorych na astmę w porównaniu z kontrolą. Stwierdzono również że u osób chorych na astmę stężenie czynnika transkrypcyjnego Foxp3 było obniżone w porównaniu z osobami zdrowymi. Badanie pokazało, że stymulacja enterotoksyną powodowała prozapalną odpowiedź w postaci produkcji cytokin u pacjentów z polipami nosa niezależnie od nadwrażliwości na aspirynę. Odpowiedź ta mogła być związana z obniżeniem ekspresji czynnika Foxp3 stwierdzanej u pacjentów chorych na astmę lub zwiększoną ekspresją TNFRS18-L na prekursorach monocytów/komórek dendrytycznych, również obserwowaną w tym badaniu.

3. **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. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2011 Vol 21 (7): 507-513

Celem wyżej wymienionej pracy była odpowiedź na pytanie czy indukowane aspiryną uwalnianie kwasu 15 hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE) z komórek polipów nosa jest związane z aktywacją komórek zapalnych (eozynofików i komórek tucznych). Opisywane badanie pokazało, że stymulacja aspiryną powodowała wzrost produkcji 15-HETE tylko u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę i nie wywoływała uwalniania innych mediatorów (LTC<sub>4</sub>, ECP ani tryptazy). Nieswoista stymulacja badanych komórek jonoforem wapniowym powodowała natomiast wzrost syntezy 15-HETE, ECP, tryptazy oraz LTC<sub>4</sub> zarówno u pacjentów nadwrażliwych, jak i tolerujących aspirynę. Dodanie mizoprostolu, który jest analogiem prostaglandyny powodowało natomiast zahamowanie indukowanego aspiryną bądź jonoforem wapniowym uwalniania mediatorów. Uzyskane wyniki pozwoliły na konkluzję, że indukowane aspiryną uwalnianie 15-HETE nie wiąże się z aktywacją komórek tucznych i eozynofików.

4. Adamusiak AM, Stasikowska O, **Lewandowska-Polak A**, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M, Jankowski A, Kowalski ML, Pawliczak R. Expression of arachidonate metabolism enzymes and receptors in nasal polyps of aspirin-hypersensitive asthmatics and patients tolerating aspirin. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2011 Nov 24;157(4):354-362

Patogeneza przewlekłego zapalenia zatok u osób nadwrażliwych na aspirynę jest związana z zaburzeniami metabolizmu kwasu arachidonowego. Celem badania była ocena ekspresji enzymów kaskady kwasu arachidonowego i receptorów dla metabolitów kwasu arachidonowego w polipach nosa osób nadwrażliwych i tolerujących aspirynę. Badania immunohistochemiczne wykonano w polipach uzyskanych od 10 pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i 18 pacjentów tolerujących aspirynę. W polipach nosa pochodzących od pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę stwierdzono większą liczbę komórek wykazujących ekspresję receptorów dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT(1) i CysLT(2)) i mniejszą liczbę komórek wykazujących ekspresję receptora dla prostaglandyn EP(2) oraz ekspresję cyklooksygenazy 2 (COX-2) w porównaniu z polipami osób tolerujących aspirynę. Zwiększona liczba komórek wykazujących ekspresję receptorów dla leukotrienów, przy zmniejszeniu liczby komórek wykazujących ekspresję receptora dla prostaglandyn oraz ekspresję cyklooksygenazy 2 u osób nadwrażliwych na aspirynę może wiązać się z cięższym przebiegiem przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok niż u osób tolerujących aspirynę.

W kolejnych latach realizowałam badania w ramach międzynarodowej współpracy – w sieci doskonałości GA2LEN w ramach 6 Programu Ramowego Unii Europejskiej (uczestniczyłam w projekcie **SANAS** „Study of asymptomatic subjects and subjects with sensitization to Parietaria and birch pollen, a pilot study”) związanym z monowalentną alergią na brzozę. Badanie to miało na celu określenie jakie czynniki mogą determinować wystąpienie choroby alergicznej u osób, które nie mają objawów klinicznych, mimo że mają dodatni test skórny na alergen brzozy. Celem szczegółowym projektu było badanie różnic między pacjentami, u których występują swoiste przeciwciała IgE i objawy alergii oraz pacjentami, którzy nie mają objawów.

Praca w projekcie przyczyniła się do powstania dwóch publikacji:

1. Michalak A, **Lewandowska-Polak A**, Moskwa S, Kowalski ML, Grzegorzczak Jk. IgE-mediated 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15 HETE) generation by peripheral blood leukocytes: its association with basophil activation. *Postępy Dermatol Alergol.* 2015 Aug; 32(4): 262-7. doi: 10.5114/pdia.2015.52741. Epub 2015 Aug 12

Celem pierwszej z nich była ocena wpływu alergenu na syntezę 15-HETE przez leukocyty krwi obwodowej w odniesieniu do aktywacji bazofilów u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Do badania włączono 15 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, uczulonych na brzozę oraz 6 osób zdrowych. Wyizolowane leukocyty krwi obwodowej stymulowano alergenem (Bet v 1), anty-IgE lub jonoforem wapniowym. Aktywację bazofilów oceniano badając ekspresji CD203c i uwalnianie histaminy. Stwierdzono, że stymulacja leukocytów alergenem powodowała wzrost wytwarzania 15-HETE. U osób uczulonych na brzozę stwierdzano aktywację bazofilów w postaci wzrostu ekspresji CD203c pod wpływem alergenu. Obserwowano również korelację między generacją 15-HETE i uwalnianiem histaminy wywołanej alergenem. Wyniki pokazały, że wywołana alergenem aktywacja bazofilów była związana z istotnym wzrostem uwalniania 15-HETE.

Kolejną publikacją, w której wykorzystano metodykę prowokacji do spojówkowych wykonywanych początkowo w ramach projektu SANAS była praca:

2. Jędrzejczak-Czechowicz M, **Lewandowska-Polak A**, Jarzębska M, Kowalski ML. Mast cell and eosinophil activation during early phase of grass pollen-induced ocular allergic reaction. *Allergy and Asthma Proceedings* 2011 Jan/Feb; 32(1): 43-48(6)

Celem badania była ocena zależności między objawami klinicznymi a uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych i eozynofików do łez w czasie prowokacji dospojówkowej. Do badania włączono pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek oraz jako kontrolę osoby zdrowe. Przed i po wykonaniu prowokacji dospojówkowej oznaczano we łzach stężenie tryptazy, kationowego białka eozynofików oraz 15-HETE. U wszystkich pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek próba prowokacyjna była dodatnia. Po prowokacji stwierdzano wzrost stężenia tryptazy już po 20 min, stężenie ECP wzrastało po 40 min, nie zmieniało się natomiast stężenie 15-HETE. Badanie potwierdziło, że w czasie reakcji alergicznej w spojówkach komórki tuczne oraz eozynofile ulegają aktywacji. Jednak w odróżnieniu od opisywanej powyżej aktywacji bazofilów związanej z uwalnianiem 15-HETE, prowokacja dospojówkowa nie wywoływała uwalniania 15-HETE do łez.

Uczestniczyłam również w badaniach opisujących fenotypy, aspekty diagnostyczne i terapeutyczne astmy ciężkiej.

1. 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 disease are not related to urinary eicosanoid release and are accompanied with decreased urine creatinine. *Allergy Asthma Proc.* 2016 May;37(3):216-24. doi: 10.2500/aap.2016.37.3935.

W opisywanym badaniu, u 16 pacjentów chorych na astmę oskrzelową, przewlekły nieżyt nosa i zatok oraz z potwierdzoną nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne wykonano procedurę desensytyzacji na aspirynę, a następnie kontynuowano terapię kwasem acetylosalicylowym. Stan tolerancji na kwas acetylosalicylowy uzyskano u 14 pacjentów. U dwóch osób mimo 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 nieżytu nosa. W trakcie trzech miesięcy obserwacji nie stwierdzono istotnego wzrostu parametrów czynnościowych ze strony układu oddechowego ani poprawy jakości życia związanej z astmą. Obserwowano natomiast przejściową poprawę kontroli astmy po pierwszym miesiącu terapii, zmniejszenie nasilenia objawów nieżytu nosa oraz istotną poprawę węchu. W celu obiektywizacji objawów ze strony nosa, u pacjentów przed i po trzech miesiącach terapii wykonano rezonans magnetyczny zatok stwierdzając jednak, że terapia kwasem acetylosalicylowym nie wpłynęła na parametry

obrazowe. Badanie miało również na celu ocenę bezpieczeństwa terapii kwasem acetylosalicylowym. W trakcie trzech miesięcy obserwacji nie obserwowano zmian w morfologii krwi obwodowej ani podwyższenia prób wątrobowych. W badaniu oceniono również stężenie metabolitów szlaku kwasu arachidonowego w moczu. Nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniu badanych metabolitów (leukotrienu E4-LTE4, całkowitego metabolitu leukotrienów cysteinylowych ani metabolitu prostaglandyny D) ale odniesienie wyników do stężenia kreatyniny w moczu pokazało istotny wzrost stężenia metabolitu leukotrienów i metabolitu prostaglandyny D po 3 miesiącach terapii i wzrost stężenia LTE4 po miesiącu terapii.

2. 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 Mar 1;12:8. doi: 10.1186/s13223-016-0112-6. eCollection 2016.

W kolejnym badaniu oceniono 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 włączono 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. Wykazano, że stężenie angiopoetyny-2 w surowicy pacjentów z astmą było ponad trzykrotnie wyższe niż u osób zdrowych. Ponadto stężenie angiopoetyny-2 było istotnie wyższe u osób z astmą ciężką i korelowało z zapotrzebowaniem na glikokortykosteroidy wziewne oraz z ciężkością obturacji w badaniach czynnościowych układu oddechowego. Stężenie angiopoetyny-2 korelowało również z liczbą zaostżeń, hospitalizacji oraz liczbą interwencji pogotowia ratunkowego spowodowanych napadem duszności. Nie stwierdzono natomiast związku stężenia angiopoetyny-2 z liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej, stężeniem 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.

3. Makowska J, **Lewandowska-Polak A**, Kowalski ML. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinuitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Aug;15(8):47. doi: 10.1007/s11882-015-0552-y. Review.

W pracy omówiono Chorobę Dróg Oddechowych Zaostrzaną przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (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* poczynając 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.

Jednocześnie uczestniczyłam w 2 projektach badawczych finansowanych przez Unię Europejską związanych z alergią pokarmową.

W badaniu **EuroPrevall** (Work Package 1.3: „New and emerging food allergies across Europe”) jako badacz wykonałam około 30 podwójnie ślepych kontrolowanych placebo prób prowokacyjnych oraz otwartych prób prowokacyjnych.

W badaniu **FAST**: „W kierunku bezpiecznej i skutecznej immunoterapii przewlekłych, zagrażających życiu alergii pokarmowych. Immunoterapia Swoista Alergii Pokarmowej”- prowadzonego w ramach 7 Programu Ramowego Unii Europejskiej (Immunotherapy of human food allergies, Work Package 2.1) opracowywano nową strategię terapeutyczną alergii pokarmowej – to jest zastosowanie swoistej immunoterapii. W pierwszej części projektu opracowano szczepionkę zawierającą hipoalergiczną parwalbuminę – alergen odpowiedzialny za ciężkie reakcje nadwrażliwości na ryby. W tej części wykonywałam prowokacje pokarmowe pacjentów uczulonych w celu potwierdzenia nadwrażliwości oraz zabezpieczenia materiału biologicznego do badań immunologicznych i przygotowania szczepionki.

W drugiej części badania prowadziliśmy swoistą immunoterapię z zastosowaniem rekombinowanej parwalbuliny u pacjentów uczulonych na rybę.

Założenia, osiągnięcia i wyniki tych badań opublikowano dotychczas w 2 pracach wieloosrodkowych, natomiast wyniki obserwacji z naszego ośrodka opublikowano jako opis 5 przypadków.

1. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, Neubauer A, Asturias J, Blom L, Boye J, Bindslev-Jensen C, Clausen M, Ferrara R, Garosi P, Huber H, Jensen BM, Koppelman S, Kowalski ML, **Lewandowska-Polak A**, Linhart B, Maillere B, Mari A, Martinez A, Mills CE, Nicoletti C, Opstelten DJ, Papadopoulos NG, Portoles A, Rigby N, Scala E, Schnoor HJ, Sigurdardottir ST, Stavroulakis G, Stolz F, Swoboda I, Valenta R,

van den Hout R, Versteeg SA, Witten M, van Ree R. FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy*. 2012 Mar 9;2(1):5. doi: 10.1186/2045-7022-2-5.

2. Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, Quaak S, Akkerdaas JH, Blom L, Asturias J, Bindslev-Jensen C, Bernardi ML, Clausen M, Ferrara R, Hauer M, Heyse J, Kopp S, Kowalski ML, **Lewandowska-Polak A**, Linhart B, Maderegger B, Maillere B, Mari A, Martinez A, Mills EN, Neubauer A, Nicoletti C, Papadopoulos NG, Portoles A, Ranta-Panula V, Santos-Magadan S, Schnoor HJ, Sigurdardottir ST, Stahl-Skov P, Stavroulakis G, Stegellner G, Vázquez-Cortés S, Witten M, Stolz F, Poulsen LK, Fernandez-Rivas M, Valenta R, van Ree R. Development of a Hypoallergenic Recombinant Parvalbumin for First-in-Man Subcutaneous Immunotherapy of Fish Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(1):41-51. doi: 10.1159/000371657. Epub 2015 Feb 28.
3. Drewnik A, **Lewandowska-Polak A**, Kowalski ML. Alergia na mięso ryby – opis pięciu przypadków. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21 (4): 206-209.

Udział w kolejnym projekcie w Sieci Doskonałości GA2LEN (WP 2.2.3 **DARE** „Monitorowanie zaostrzeń astmy”) w ramach 6 Programu Ramowego Unii Europejskiej ukierunkował moje zainteresowania badawcze na rolę czynników infekcyjnych w chorobach dróg oddechowych. Celem badania było określenie roli infekcji wirusowych w zaostrzeniach astmy oskrzelowej. Celem szczegółowym pierwszej części badania, którą zrealizowano była ocena przydatności dzienniczka samoobserwacji do monitorowania przebiegu choroby u pacjentów chorych na astmę.

1. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, Bonini S, Bont L, Bossios A, Bousquet J, Braido F, Brusselle G, Canonica GW, Carlsen KH, Chanez P, Fokkens WJ, Garcia-Garcia M, Gjomarkaj M, Haahtela T, Holgate ST, Johnston SL, Konstantinou G, Kowalski M, **Lewandowska-Polak A**, Lødrup-Carlsen K, Mäkelä M, Malkusova I, Mullol J, Nieto A, Eller E, Ozdemir C, Panzner P, Popov T, Psarras S, Roumpedaki E, Rukhadze M, Stipic-Markovic A, Todo Bom A, Toskala E, van Cauwenberge P, van Drunen C, Watelet JB, Xatzipsalti M, Xepapadaki P, Zuberbier T. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA<sup>2</sup>LEN-DARE systematic

review. Allergy. 2011 Apr;66(4):458-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x. Epub 2010 Nov 18. Review.

Następnie zainteresowanie czynnikami zakaźnymi realizowałam w ramach badania **PreDicta** („Post infectious immune reprogramming and its association with persistence and chronicity of respiratory allergic diseases”, „Przeprogramowanie odpowiedzi immunologicznej wywołane infekcją i jego związek z przetrwaniem i przewlekłością chorób alergicznych dróg oddechowych”) - 7 Program Ramowy Unii Europejskiej. Projekt Predicta był wielośrodkowym badaniem w którym uczestniczyły zespoły badawcze z 10 europejskich uniwersytetów i instytucji badawczych (w tym Uniwersytet Medyczny w Łodzi). Podstawę projektu stanowiła hipoteza naukowa mówiąca, że infekcje dróg oddechowych mogą zmienić odpowiedź immunologiczną organizmu (nieswoistą oraz swoistą) w kierunku powstania przewlekłego zapalenia. Badaniem objęto grupę dzieci chorych na astmę oskrzelową w wieku 4-6 lat. Obserwację kliniczną prowadzono przez 24 miesiące. W czasie obserwacji rejestrowano zaostrzenia astmy analizując obraz kliniczny, czynniki etiologiczne zaostrzeń, przebieg choroby i odpowiedź immunologiczną na zakażenie. W badaniu pokazano między innymi, że u dzieci chorych na astmę były wyższe stężenia przeciwciał przeciwko niektórym typom rinowirusów (A i C), a nie stwierdzano przeciwciał przeciwko rinowirusowi B. Stężenia przeciwciał korelowały dodatnio z liczbą przeziębień w przeszłości u dzieci zdrowych i epizodami świszczącego oddechu u dzieci chorych na astmę. U dzieci chorych korelowały również dodatnio z ciężkością astmy, ale nie kontrolą choroby. Wyższe stężenia przeciwciał u dzieci chorych na astmę, mogą być wynikiem upośledzenia odporności wrodzonej i w konsekwencji braku eliminacji wirusa przez mechanizmy odpowiedzi wrodzonej, co powodowało uruchomienie mechanizmów odpowiedzi swoistej. Istotna była obserwacja, że wyższe stężenie przeciwciał nie zapewnia lepszej obrony. Wyniki badania opublikowano dotychczas w 4 publikacjach, w 2 z nich jestem współautorem.

1. Xepapadaki P, Bachert C, Finotto S, Jartti T, Konstantinou GN, Kiefer A, Kowalski M, **Lewandowska-Polak A**, Lukkarinen H, Roumpedaki E, Sobanska A, Sintobin I, Vuorinen T, Zhang N, Zimmermann T, Papadopoulos NG. Contribution of repeated infections in asthma persistence from preschool to school age: Design and characteristics of the PreDicta cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Mar 7. doi: 10.1111/pai.12881. oraz



2. Megremis S, Niespodziana K, Cabauatan C, Xepapadaki P, Kowalski ML, Jartti T, Bachert C, Finotto S, West P, Stamataki S, **Lewandowska-Polak A**, Lukkarinen H, Zhang N, Zimmermann T, Stolz F, Neubauer A, Akdis M, Andreakos E, Valenta R, Papadopoulos NG.: Rhinovirus Species-Specific Antibodies Differentially Reflect Clinical Outcomes in Health and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Aug 22. doi: 10.1164/rccm.201803-0575OC. PMID:30134114.

Następnie tematem wiodącym moich badań stał się wpływ czynników infekcyjnych, głównie infekcji wirusowych na odpowiedź immunologiczną nabłonka.

1. Moskwa S, Piotrowski W, Marczak J, Pawełczyk M, **Lewandowska-Polak A**, Jarzębska M, Brauncajs M, Głobińska A, Górski P, Papadopoulos NG, Edwards M, Johnston SL, Kowalski ML. Innate immune response to viral infections in primary bronchial epithelial cells is modified by atopic status of asthma patients. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 Mar;10(2):144-154. doi: 10.4168/aaair.2018.10.2.144. PMID: 29411555

W wyżej wymienionym badaniu oceniono odpowiedź immunologiczną komórek nabłonka oskrzeli uzyskanych od osób chorych na astmę i zdrowych. Komórki nabłonka uzyskiwano w czasie bronchoskopii i zakładano hodowle. Następnie komórki były zakażane i oceniano odpowiedź immunologiczną. Zakażenie komórek nabłonka oskrzeli wirusem PIV3 lub RV1b zwiększało ekspresję mRNA dla IFN- $\lambda$ 1 u osób chorych na astmę i osób zdrowych, a indukowana zakażeniem ekspresja mRNA dla IFN- $\lambda$ 1 dodatnio korelowała z ekspresją czynnika transkrypcyjnego IRF-7 (interferon regulatory factor). Po infekcji PIV3 uwalnianie białka IP-10 (interferon gamma induced protein) i ekspresja mRNA dla IP-10 była istotnie wyższa u osób chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie było różnic w uwalnianiu i ekspresji RANTES, IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  między osobami chorymi na astmę a osobami zdrowymi. Jednakże u chorych na astmę z atopią stwierdzano istotnie większe wytwarzanie IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  i IRF-7 w odpowiedzi na zakażenie PIV3 w porównaniu z osobami chorymi na astmę bez atopii i osobami zdrowymi. Pod wpływem zakażenia RV1b, ekspresja mRNA dla IFN- $\beta$  była mniejsza u nieatopowych w porównaniu z atopowymi. Odpowiedź immunologiczna komórek nabłonka na zakażenie wirusowe wydaje się być modyfikowana przez atopię.

Równolegle z badaniami roli zakażeń wirusowych w zaostrzeniach astmy oskrzelowej i badaniami odpowiedzi immunologicznej na zakażenie po uzyskaniu **Grantu NCN: OPUS 3**

(2012/05/B/NZ5/01859): Wpływ rinowirusa i stymulacji receptorów odporności nieswoistej na uszkodzenie i naprawę nabłonka dróg oddechowych człowieka - znaczenie w patogenezie astmy i przewlekłego zapalenia zatok. – jako kierownik projektu rozpoczęłam badania, które stały się częścią cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego.

#### **5.4. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA**

1. Nagroda za najlepszą prezentację na kongresie EAACI Berlin 2001: A Lewandowska, J Woźniak, A Ptaśńska, J Woźniak, T Kornatowski, R Pawliczak, ML Kowalski „Expression of stem cell factor mRNA and protein in cultured nasal polyp epithelial cells.” *Allergy* 2001, 56 Suppl. 68: 324 S112. EAACI Congress, Berlin, 9-13.05.2001
2. Wyróżnienie pracy doktorskiej pt. Uwalnianie i modulacja uwalniania mediatorów zapalnych z komórek polipów nosa.”(2006)
3. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia (2006): Cykl 3 publikacji naukowych dotyczących alergologii.
4. Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia (2009): Cykl 3 publikacji naukowych dotyczących problematyki patomechanizmu ciężkiej postaci astmy z nadwrażliwością na aspirynę.
5. Zespołowa Nagroda Rektora UM w Łodzi I stopnia za osiągnięcia uzyskane w 2016 r

#### **5.5 Staże zagraniczne**

1. Staż kliniczny na Uniwersytecie im. Claude’a Bernarda w Lyonie w ramach Programu TEMPRA, złożenie egzaminów z Pediatrii, Chorób Zakaźnych, Radiologii, Lyon, Francja (6 miesięcy, 1996-1997).
2. Szkolenie w zakresie technik immunohistochemicznych na Uniwersytecie w Southampton (University of Southampton, School of Medicine, Infection, Inflammation and Repair Division, Histochemistry Research Unit), Southampton, Wielka Brytania (miesiąc, 2001 r).
3. Staż na Uniwersytecie w Gandawie w ramach Dwustronnej umowy z Flandrią projekt pt: Wpływ superantygenów na przemiany kwasy arachidonowego, eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych i zespół astmy z nadwrażliwością na aspirynę (Ghent University Department of Oto-rhino-laryngology), Gandawa, Belgia (miesiąc, 2004 r)

## **6. Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

### **6.1 Działalność organizacyjna i kliniczna**

W Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii kierowałam Pracownią Hodowli Tkankowych, gdzie obok nadzoru merytorycznego nad realizowanymi projektami zajmowałam się sprawami organizacyjnymi takimi jak wybór i zakup sprzętu czy zamawianie odczynników. W Klinice Reumatologii byłam zaangażowana w tworzenie i pracę Regionalnego Centrum Wczesnej Diagnostyki Reumatologicznej (RCWDR), które powstało w ramach programu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. W projekcie tym poza pracą kliniczną – przyjmowaniem pacjentów, uczestniczę w organizacji szkoleń dla lekarzy i warsztatów edukacyjnych dla pacjentów.

### **6.2 Działalność dydaktyczna**

#### **6.2.1 Kształcenie przeddyplomowe**

Od początku pracy, początkowo jako asystent i adiunkt w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii byłam aktywnie zaangażowana w prowadzenie zajęć dydaktycznych (wykładów, seminariów i ćwiczeń) oraz opracowywanie programów dydaktycznych i sylabusów z immunologii, alergologii i reumatologii dla studentów następujących kierunków – Lekarski na Wydziale Lekarskim (zajęcia z immunologii ogólnej, zajęcia z immunologii klinicznej, alergologii i obecnie reumatologii), Lekarski na Wydziale Lekarskim – Studia w języku angielskim (zajęcia z przedmiotów Immunologia oraz Reumatologia), Zdrowie Publiczne na Wydziale Nauk o Zdrowiu (zajęcia z immunologii i alergologii), Oddział Medycyny Laboratoryjnej na Wydziale Nauk o Zdrowiu (zajęcia z alergologii), Ratownictwo Medyczne na Wydziale Nauk o Zdrowiu (zajęcia z immunologii i alergologii), Kosmetologia na Wydziale Farmaceutycznym (zajęcia z alergologii).

Przygotowywałam pytania egzaminacyjnych do bazy w Centrum Komputerowym dla V r Wydziału Lekarskiego oraz pytania do pisemnych zaliczeń dla studentów III r WL i Ratownictwa Medycznego.

Obecnie jestem również zaangażowana w tworzenie pytań do Lekarskiego Egzaminu Końcowego.

W celu podniesienia swoich kwalifikacji dydaktycznych ukończyłam dwa szkolenia „Intensywny kurs języka angielskiego” (2010r) i „Podstawy metodyki nauczania dyscyplin biomedycznych” (2011r) realizowane w ramach projektu „Poprawa nauczania w języku angielskim na

Uniwersytecie Medycznym w Łodzi poprzez podniesienie kompetencji akademickiej kadry dydaktycznej”.

#### 6.2.2. Kształcenie podyplomowe

Wygłaszałam wykłady oraz prowadziłam ćwiczenia i warsztaty na kursach specjalizacyjnych z Immunologii Klinicznej dla lekarzy specjalizujących się w alergologii oraz na kursach specjalizacyjnych dla diagnostów laboratoryjnych.

Byłam opiekunem dwóch osób specjalizujących się w zakresie alergologii.

Wygłaszałam również wykłady dla uczestników Akademii Zdrowego Starzenia.

Byłam odpowiedzialna za warsztaty edukacyjne dla lekarzy w Projekcie Regionalnego Centrum Wczesnej Diagnostyki Reumatologicznej.

Prowadziłam warsztaty edukacyjne w zakresie alergii pokarmowej i prowokacji pokarmowych na międzynarodowej konferencji Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) w Warszawie.

Jestem autorką rozdziału w podręczniku: „Alergia, choroby alergiczne, astma.” A. Fal (red.), Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 219-228: Kowalski ML, Lewandowska-Polak, A. Terapie eksperymentalne w alergologii oraz kilku artykułów o charakterze edukacyjnym dla lekarzy w czasopiśmie Medycyna po Dyplomie i Stany nagłe po Dyplomie.

#### 6.3 Członkostwo w organizacjach

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.

*Anna Lewandowska-Polak*