

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Aleksandra Szczepankiewicz
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej
 - magister inżynier biotechnologii, specjalność: diagnostyka molekularna: Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Katedra Biochemii i Biotechnologii, promotor: prof. dr hab. Ryszard Słomski, 2003r.
 - doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, III Katedra Pediatrii, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, promotor: prof. dr hab. Anna Bręborowicz, rozprawa doktorska pt. „Ocena związku między polimorfizmami genów receptorów dla leków przeciwastmatycznych a przebiegiem klinicznym i odpowiedzią na leczenie u dzieci chorych na astmę oskrzelową”, 2007r.
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Wydział Lekarski I, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

2007-2009 – starszy specjalista naukowo-techniczny

2009-do chwili obecnej – adiunkt

2009-do chwili obecnej – kierownik Pracowni Badań Komórkowych i Molekularnych
4. Wskazanie osiągnięcia * wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):
 - a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa): spójny tematycznie cykl prac obejmujący analizę molekularną genów kandydujących związanych z zapaleniem neurogennym w astmie oskrzelowej w oparciu o badania asocjacyjne, analizę haplotypów i interakcji międzygenowych oraz analizę wpływu produktów białkowych wybranych genów na astmę i jej przebieg:
1. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Anna Bręborowicz, Maria Skibińska, Monika Wilkość, Joanna Hauser. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in asthmatic children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007; 18(4): 293-297. **IF=2,87**, liczba cytowań: 11

2. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Anna Bręborowicz, Maria Skibińska, Monika Wilkość, Marta Tomaszewska, Joanna Hauser. Association analysis of tyrosine kinase Fyn gene polymorphisms in asthmatic children. *International Archives of Allergy and Immunology* 2008; 145(1): 43-47. **IF=2,23**, liczba cytowań: 2
3. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Matthew J Rose-Zerilli, Sheila J Barton, Stephen T Holgate, John W Holloway. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in asthmatic families. *International Archives of Allergy and Immunology* 2009; 149: 343-349. **IF=2,23**, liczba cytowań: 6
4. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Anna Bręborowicz, Paulina Sobkowiak, Anna Popiel. Association of BDNF gene polymorphism with asthma in Polish children. *World Allergy Organization Journal* 2010; 3:235-238. **(bez IF)**, liczba cytowań: 1
5. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Marta Rachel, Paulina Sobkowiak, Zdzisława Kycler, Irena Wojsyk-Banaszak, Natalia Schöneich, Maria Skibinska, Anna Bręborowicz. Serum neurotrophin-3 and neurotrophin-4 levels are associated with asthma severity in children. *European Respiratory Journal* 2012; 39(4):1035-7. **IF=5,92**
6. **Aleksandra Szczepankiewicz**, Paulina Sobkowiak, Marta Rachel, Natalia Schoneich, Irena Wojsyk-Banaszak, Zdzisława Kycler, Monika Dmitrzak-Węglarz, Anna Bręborowicz. Multilocus analysis of candidate genes involved in neurogenic inflammation in pediatric asthma and related phenotypes. *Journal of Asthma* 2012: 1-7. **IF=1,4**
7. Aleksandra Szczepankiewicz, Anna Bręborowicz. Podłoże neurogenne zapalenia alergicznego w astmie. *Współczesna Alergologia Info* 3(2): 37-41. Praca poglądowa

Sumaryczny Impact Factor cyklu prac **IF=14,6**

- b) Omówienie celu naukowego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Choroby alergiczne, w tym astma oskrzelowa są obecnie istotnym problemem zdrowotnym urastającym do rangi epidemii i dotyczą 15-40% populacji ogólnej dla chorób alergicznych oraz 5-15% populacji ogólnej dla astmy. Wyniki wieloośrodkowego (udział ponad 100 ośrodków z ponad 50 krajów) badania epidemiologicznego dotyczącego chorób alergicznych, w tym również astmy (ISAAC) wykazały wzrost liczby zachorowań w ostatnim dwudziestoleciu, a wskaźniki zachorowań są szczególnie wysokie w grupie dzieci i młodzieży

w krajach wysoko rozwiniętych. Ponadto, astma jest obecnie poważnym problemem społecznym, wpływa na istotne pogorszenie jakości życia chorych, generuje ogromne koszty związane z hospitalizacją, leczeniem i absencją z powodu zaostrzeń choroby. Jest to również najczęstsza choroba przewlekła wieku dziecięcego.

Zrozumienie złożonego podłoża stanu zapalnego w astmie jest od wielu lat przedmiotem licznych badań zarówno od strony klinicznej jak i nauk podstawowych i badań eksperymentalnych. Obecnie wiadomo, że odpowiedź zapalną kontrolują nie tylko komórki odpornościowe zlokalizowane w obrębie zmienionych chorobowo tkanek czy narządów, ale również neurony i komórki strukturalne. W ten sposób zapalenie alergiczne w astmie może prowadzić do zaburzonego działania układu nerwowego i zmian strukturalnych w obrębie dróg oddechowych. Stan zapalny wpływa na aktywność nerwową (odruchy) na wielu różnych etapach obejmujących aferentne włókna czuciowe, włókna ośrodkowego układu nerwowego oraz zwoje autonomiczne i włókna efektorowe poprzez wzmożone uwalnianie neuroprzekazników, zmiany w pobudliwości nerwowej i centralizację zapalenia alergicznego. Do istotnych mediatorów interakcji neuroimmunologicznych związanych z zapaleniem neurogennym w astmie należą neurotrofiny, neuropeptydy, neurokiny i ich receptory. Jednakże, mimo licznych danych z badań na modelu zwierzęcym, oddziaływania neuroimmunologiczne stanowią niedostatecznie poznany aspekt patofizjologii stanu zapalnego w astmie u człowieka w warunkach *in vivo*. Wymienione mediatory mogą wpływać na nasilenie nadreaktywności dróg oddechowych i intensyfikację neurogennego zapalenia, czego dowodem jest zmieniony profil ekspresji neurotrofin w przebiegu astmy oraz innych chorób alergicznych.

Hipotezę badawczą cyklu prac stanowiło założenie, że biorąc pod uwagę związek między dysregulacją neuronalną a stanem zapalnym w drogach oddechowych w przebiegu astmy, warianty polimorficzne genów związanych z komponentem neurogennym mogą być związane z predyspozycją do zachorowania na astmę oraz modyfikować jej przebieg.

Celem naukowym cyklu prac była analiza asocjacyjna, analiza nierównowagi sprzężeń oraz analiza oddziaływań epistatycznych polimorfizmów genów związanych z neurogenną koncepcją rozwoju i progresji zapalenia dróg oddechowych w astmie oskrzelowej, zarówno u dorosłych jak i u dzieci chorujących na astmę oskrzelową w porównaniu z właściwą grupą kontrolną. Analiza dotyczyła genów z rodziny neurotrofin: czynnika wzrostu nerwów (NGF), mózgowopochodnego czynnika neurotroficznego (BDNF), neurotrofiny 3 (NTF-3), neurotrofiny 4 (NTF-4/5), genów receptorów dla neurotrofin (TrkA, TrkB, TrkC oraz p75NTR), a także genów dla czynników uczestniczących w szlaku

transdukcji sygnału aktywowanym przez każdą z tych neurotrofin (FYN, PLC γ , MAPK). Wykonano również oznaczenie stężenia wymienionych neurotrofin w surowicy krwi obwodowej metodą ELISA w grupie pacjentów pediatrycznych w celu weryfikacji swoistości i przydatności tego typu oznaczeń do określenia nasilenia stanu zapalnego w drogach oddechowych u dzieci z astmą.

Wyniki analizy związku polimorfizmów w tych genach z przebiegiem choroby oraz z nasileniem objawów astmy stanowiły weryfikację wpływu czynników genetycznych na predyspozycję do zachorowania na astmę oraz przebieg choroby. W analizie asocjacyjnej w grupie pacjentów pediatrycznych wykazano związek polimorfizmów genu *MAP3K1* (rs702689 i rs889312) ze zwiększonym ryzykiem astmy oraz zidentyfikowano 4 polimorfizmy związane z astmą ciężką (rs11073763 genu *NTRK3*, rs702689 genu *MAP3K1*, rs2228246 genu *PLC γ* i rs1805149 genu *NTF3*). W analizie uwzględniającej fenotypy pośrednio związane z astmą zaobserwowano związek genu *NGFR* (rs3785931) z atopią oraz 4 polimorfizmów (rs7124442 genu *BDNF*, rs1212171 genu *NTRK2*, rs2072446 genu *NGFR* i rs3730353 genu *FYN*) ze zwiększonym stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym (exNO). Ponadto, analiza oddziaływań międzygenowych wykazała istotną epistazę między wariantem genu *MAP3K1* (rs889312) a wariantem genu *NGF* (rs11102930) w podatności na astmę. Podsumowując, warianty genetyczne genów *MAP3K1* i *NGF* związane z regulacją zapalenia neurogennego mogą prowadzić do rozwoju astmy, prawdopodobnie poprzez wzmożoną ekspresję *NGF* i aktywację szlaku sygnałowego związanego z kinazą *MAPK* (Szczepankiewicz i wsp. 2012 J Asthma).

Szczegółowej analizie poddano gen *BDNF*, najczęściej badany w piśmiennictwie naukowym w kontekście astmy oraz gen kinazy tyrozynowej *FYN*. W niniejszych badaniach zaobserwowano m.in. związek polimorfizmów genu *BDNF* z astmą w populacji polskiej: substytucji -270C/T (Szczepankiewicz i wsp. 2007) oraz polimorfizmu rs2030324 jak i haplotypu TTGC polimorfizmów rs12273363, rs7124442, rs6265, rs2030324 (Szczepankiewicz i wsp. 2010). Natomiast kohortowe badanie asocjacyjne przeprowadzone we współpracy z ośrodkiem w Southampton w populacji 341 rodzin, w których u co najmniej 2 osób z rodzeństwa zdiagnozowano astmę, nie wykazało istotnych związków między polimorfizmami genu *BDNF* (rs6265, rs2030324, rs988748, rs7124442) a podatnością na astmę, stopniem ciężkości choroby ani fenotypami pośrednio związanej z astmą (nadreaktywność oskrzeli, atopia, wynik badania spirometrycznego, stężenie IgE) (Szczepankiewicz i wsp. 2009). W badaniu związku polimorfizmów genu *FYN* (rs3730353,

rs706895 i rs6916861) z astmą wykazano asocjację polimorfizmu rs706895 z występowaniem astmy oraz fenotypem astmy ciężkiej w populacji polskiej (**Szczepankiewicz i wsp. 2008**).

Ponadto, w poszukiwaniu obwodowych biomarkerów swoistych dla zapalenia neurogennego w przebiegu astmy, analizie poddano stężenia neurotrofin w surowicy krwi pacjentów z astmą i wykazano, że stężenie neurotrofiny 3 i neurotrofiny 4 jest istotnie niższe u pacjentów z astmą o lekkim stopniu ciężkości w porównaniu do pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką, natomiast nie zaobserwowano związku między stężeniem neurotrofin a nasileniem objawów choroby (zaostrenie i okres bezobjawowy) (**Szczepankiewicz i wsp. 2012 ERJ**).

Uzyskane wyniki mogą posłużyć w przyszłości do opracowania swoistych biomarkerów podatności na astmę oraz na klasyfikację stopnia ciężkości choroby, co pomoże usprawnić diagnostykę choroby i zwiększy efektywność leczenia. Ponadto, w szerszym aspekcie, identyfikacja szlaków biologicznych leżących u podłoża zapalenia neurogennego w astmie może pomóc opracować bardziej skuteczne i bezpieczniejsze strategie terapeutyczne w przyszłości, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza u dzieci.

* w przypadku gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej autorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie (w załączeniu)

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Główne kierunki badawcze habilitanta obejmują analizę molekularną chorób złożonych takich jak astma i alergie oraz zaburzenia psychiatryczne (schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, depresja, anoreksja, ADHD) w ramach wieloletniej współpracy z Zakładem Genetyki w Psychiatrii (kierownik: Prof. Joanna Hauser), w tym badania nad predyspozycją do zachorowania (analiza asocjacyjna, analiza haplotypów) oraz analizę farmakogenetyczną – poszukiwanie wariantów genetycznych będących markerami różnej odpowiedzi na określone grupy leków m.in. leki stosowane w terapii astmy i alergii oraz leki związane z farmakoterapią zaburzeń psychicznych, co umożliwi uzyskanie optymalnych efektów leczenia, zmniejszając ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych po leku. Analiza farmakogenetyczna wybranych genów w związku z odpowiedzią na leki przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela w terapii astmy u dzieci była przedmiotem rozprawy doktorskiej habilitanta, natomiast badania farmakogenetyczne w zaburzeniach psychicznych były przedmiotem projektów badawczych (w tym projektu GENDEP finansowanego w ramach 6. Programu Ramowego UE). Tematyka badawcza obejmuje również analizę ekspresji genów

związanych z odpowiedzią alergiczną u dzieci z astmą oraz mechanizmem alergii krzyżowej z zastosowaniem mikromacierzy (wieloośrodkowy projekt we współpracy z Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu) oraz badania prowadzone na modelu *in vitro* z zastosowaniem hodowli komórkowych (linie ustalone i pierwotne nabłonka oddechowego) w utworzonej przez habilitanta Pracowni Badań Komórkowych i Molekularnych, której jest kierownikiem od grudnia 2009r. Doświadczenie praktyczne i umiejętności związane z prowadzeniem badań na hodowlach komórkowych habilitant nabył dzięki współpracy z Uniwersytetem Southampton (trzymiesięczny staż naukowy). Efektem tej współpracy jest również międzynarodowy grant badawczy „MicroRNA function in airway epithelial wound repair” zaakceptowany do finansowania w 2011r. przez Narodowe Centrum Nauki, którego habilitant jest kierownikiem.

W efekcie wykonania wymienionych wyżej prac badawczych w dorobku naukowym habilitanta znajduje się 29 prac w czasopismach posiadających „impact factor”, 10 prac w czasopismach bez „impact factor” oraz 8 prac poglądowych i 1 rozdział w podręczniku. Sumaryczny wskaźnik dorobku naukowego „impact factor” wynosi **69,617**, a suma punktów KBN/MNiSW wynosi **643**.

Ogólna liczba prac w latach 2003-2011 wynosi **99**, w tym mieszczą się:

- polski artykuł w czasopiśmie - **23**
- polska rozprawa doktorska - **1**
- polski rozdział punktowany - **1**
- polskie streszczenie zjazdowe - **20**
- zagraniczny artykuł w czasopiśmie - **23**
- zagraniczny list, np. list do redakcji, odpowiedź na komentarz itp. - **1**
- zagraniczne streszczenie zjazdowe - **30**

Łączna liczba cytowań wszystkich prac (wg Web of Sciences) wynosi **350**, a H index habilitanta wg Web of Sciences wynosi **11**.

Udział w projektach badawczych

aktualnie realizowanych:

2011/01/D/NZ5/02771 (NCN): „Identyfikacja mechanizmów molekularnych leżących u podłoża zaburzeń neuroimmunologicznych w chorobach alergicznych u dzieci”, **kierownik projektu**, termin zakończenia projektu 2014 r.

2011/01/M/NZ3/02906 (NCN): „Identyfikacja i charakterystyka cząsteczek miRNA odpowiedzialnych za procesy odbudowy uszkodzeń nabłonka oddechowego”, **kierownik projektu**, termin zakończenia projektu 2014 r.

0537/IP1/2011/71 (Iuventus Plus MNiSW): „Polimorfizm genów związanych z odpowiedzią organizmu na stres a ryzyko rozwoju depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej”, **kierownik projektu**, termin zakończenia projektu 2014 r.

NN402467140: „Badania genów kandydujących centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych jedno i dwubiegunowych z uwzględnieniem zaburzeń rytmu okołodobowego i oceną jakości snu”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2014 r.

NN407311839 (NCN): Polimorfizm genetyczny związany z odpowiedzią na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Farmakogenetyka minimalnej choroby resztkowej”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2013 r.

NN402407339 (NCN): „Badania asocjacyjne genów interleukin i ich receptorów w schizofrenii”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2013 r.

zakończonych:

NN402243835 (MNiSW): "Analiza asocjacyjna genów związanych z osią stresu w podtypach choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej", **kierownik projektu**, termin zakończenia projektu 2011 r.

NN402110534 (MNiSW): "Analiza polimorfizmów genów związanych z neurogenną koncepcją zapalenia w astmie oskrzelowej" (główny wykonawca), termin zakończenia projektu 2011 r.

NN402243635 (MNiSW): „Badanie stężenia neurotrofin: BDNF, NGF, NT-3, NT-4 w surowicy krwi pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową w przebiegu leczenia”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2011 r.

N40706132/2710 (MNiSW): „Mechanizmy molekularne chorób atopowych u dzieci na przykładzie astmy oskrzelowej i alergii krzyżowej” (wykonawca), termin zakończenia projektu 2010 r.

NN40228253 (MNiSW)3: „Badania asocjacyjne genów kandydujących metodą TDT w schizofrenii”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2010 r.

NN40208631/2644 (MNiSW): „Badania asocjacyjne genów kandydujących w podtypach choroby afektywnej dwubiegunowej wyodrębnionych na podstawie kryteriów DSM IV”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2009 r.

2P05E13129 (MNiSW): „Badania asocjacyjne genów kandydujących w zespole nadpobudliwości ruchowej i deficytu uwagi (ADHD) z wybranymi funkcjami poznawczymi oraz czynnikami klinicznymi”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2008 r.

2P05B02029 (MNiSW): „Badanie asocjacyjne z wykorzystaniem analizy haplotypów genu DISC1 w regionie 1q42 w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2008 r.

2P05B14329 (MNiSW): „Badania genów kandydujących w patomechanizmie odpowiedzi na leczenie astmy oskrzelowej”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2008 r.

2P05B00226 (MNiSW): „Badania genów kandydujących w schizofrenii w aspekcie koncepcji neurorozwojowej choroby”, wykonawca, termin zakończenia projektu 2007 r.

Szósty Program Ramowy UE: „Badanie farmakogenomiczne leków przeciwdepresyjnych GENDEP” LSHBCT-2003-503428 – program dofinansowywany przez KBN, wykonawca

Szkolenia i staże naukowe

W kraju:

- Letni kurs hodowli komórek zwierzęcych organizowany przez Zakład Cytologii na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 12-15.06.2007 r.
- Kurs wyciszania genów metodą siRNA organizowany przez „MBS” Serwis dla Biologii Molekularnej, Warszawa 22-24.11.2007r.

Za granicą:

- Staż naukowy po doktoracie w ramach stypendium badawczego (Research Fellowship Award) przyznanego przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) w 2010r. (3 miesiące) na Uniwersytecie Southampton, Division of Infection, Inflammation and Immunity, Airways Disease Research Group (opiekunowie naukowcy: John W. Holloway, Prof. PhD i Peter Lackie, PhD)
- Staż naukowy w ramach stypendium badawczego przyznanego przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (European Research Society) w 2007r. (1 miesiąc) na Uniwersytecie Southampton, Division of Infection, Inflammation and Repair, Asthma Genetics Research Group (opiekun naukowy: John W. Holloway, PhD)
- Kurs praktyczny organizowany przez Europejską Organizację Biologii Molekularnej (EMBO), Szwecja, Uppsala, czerwiec 2005r.
- Kurs praktyczny organizowany przez Federację Europejskich Towarzystw Biochemicznych (FEBS), Czechy, Praga, wrzesień 2006r.

- Kurs praktyczny organizowany przez Europejską Organizację Biologii Molekularnej (EMBO), Finlandia, Helsinki, sierpień 2007r.
- Udział w szkołach letnich organizowanych przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI): Holandia, Rotterdam (sierpień 2005r.) i Grecja, Kassandra (czerwiec 2006r.)

Nagrody i wyróżnienia

Medal przyznany przez Rektora Akademii Rolniczej za osiągnięcia w studiach (2004r.)
Stypendystka Fundacji Na Rzecz Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny przy Polpharmie, 2006/2007r.

Stypendystka L'Oreal Polska dla Kobiet i Nauki, 2008r.

Stypendystka Fundacji na rzecz Nauki Polskiej Program START, 2008r. i 2009r.

Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego za wyróżnioną rozprawę doktorską, 2008r.

Nagroda naukowa zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego – 2009r.

Stypendium dla Młodych Badaczy z poznańskiego środowiska naukowego – 2009r.

Nagroda naukowa indywidualna Rektora Uniwersytetu Medycznego – 2010r.

Nagroda naukowa zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego – 2010r.

Stypendium dla wybitnych młodych naukowców Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 2011 r.

Poznań, dnia 11.04.2012r.


dr Aleksandra Szczepankiewicz