

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Agnieszka Owczarczyk-Saczonek**

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

- dyplomu lekarza - Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Lublinie;

Dyplom nr 11037/14410/94 z dnia 8.08.1994r - ocena celująca

- tytuł specjalisty dermatologa-wenerologa

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi; Dyplom nr 0707/2003.2/9 z dnia 25.11.2003r

Kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. n. med. Bożena Zdrodowska-Stefanow

- tytuł dr n. med. Gdański Uniwersytet Medyczny – praca doktorska "Zespół metaboliczny w łuszczycy" 28.06.2012r; Dyplom nr 2057

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- od 2012r adiunkt w Katedrze i Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytetu Warmińsko - Mazurskiego w Olsztynie

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,

Związek patogenezy łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi

b) Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składających się z 4 oryginalnych i 1 poglądowych o łącznej punktacji IF 6,77 i MNiSW/KBN 90

1. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders.** International Journal of Dermatology. 2017; 56(3): 260-268. doi: 10.1111/ijd.13420
IF 1,56, MNiSW 20
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu i selekcji materiału, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 95%.
2. Owczarczyk-Saczonek A B., Nowicki R J. **Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years.** Postepy Dermatologii i Alergologii 2015;32(4):290–295. doi: 10.5114/pdia.2014.40966
IF 1.342, MNiSW 15
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 85%.
3. Owczarczyk-Saczonek A B., Nowicki R J. **The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years.** Postepy Dermatologii i Alergologii 2015;32(5):331–336. doi: 10.5114/pdia.2015.54743
IF 1.342, MNiSW 15
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 85%.
4. Owczarczyk-Saczonek A, Włodarczyk-Krajewska M, Bałdyga E, Placek W. **Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis.** 68-2017- Current Science, [S.l.], v. 114, n. Issue 7, jan. 2018. ISSN 0011-3891.
IF 0.843, MNiSW 25
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.
5. Owczarczyk-Saczonek A, Drozdowski M, Maciejewska-Radomska A, Choszcz D, Placek W. **The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients- preliminary report.** Advances in Dermatology and Allergology, ADA-00695-2016-02. doi.org/10.5114/ada.2017.71358
IF 1.683, MNiSW 15
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, zebraniu i selekcji materiału, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Suma IF: 6,77

MNiSW/KBN: 90

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

Przedstawiony cykl publikacji obejmuje wyniki pięciu prac badawczych i dwie poglądowe analizy nad związkiem łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi.

Łuszczycyca dotyczy około 125 milionów ludzi na całym świecie. Jej rozpowszechnienie w populacji zależy od regionów geograficznych, stopnia rozwoju socjoekonomicznego i waha się od 0,91% wśród ludności USA do 8,5% w krajach skandynawskich. Brak niestety dokładnych polskich danych epidemiologicznych (około 2-3%).

Jest to choroba ogólnoustrojowa o złożonej patogenezie, z szeregiem powikłań ogólnoustrojowych. Badania epidemiologiczne dowodzą częstszego współistnienia zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, nadciśnienia tętniczego), co prowadzi do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (*CVD, cardiovascular disease*). Skutkuje to większą zwiększoną śmiertelność z ich powodu u chorych na łuszczycę, zwłaszcza z ciężkim przebiegiem choroby. Europejski konsensus dotyczący prewencji *CVD* z 2012 r., opracowany m.in. przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*), zalicza łuszczycę do czynników ryzyka rozwoju *CVD*. Okazuje się, że łuszczycyca i miażdżycyca mają podobny mechanizm patogenetyczny, który znalazł swoje odbicie w koncepcji "marszu łuszczycowego". W obydwu schorzeniach biorą udział te same cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, IL-17) oraz limfocyty Th1 i Th17. Stan zapalny w łuszczycy nasila proces miażdżycowy, wyzwała zaburzenia metaboliczne i odwrotnie.

Patogeneza łuszczycy jednak nie jest w pełni zrozumiała. Jest to choroba wieloczynnikowa, która rozwija się pod wpływem uwarunkowań genetycznych i środowiskowych, takich jak urazy, infekcje, leki, stosowanie używek, czy niewłaściwa dieta. Badania genetyczne ujawniły do tej pory dziewięć genów podatności na łuszczycę (*PSORS*), jak również geny związane z innymi chorobami zapalnymi i ścieżkami sygnałowymi procesów zapalnych np. interleukiny IL-17 i IL-23. Co ciekawe, *PSORS2, PSORS3, PSORS4* predysponują również do rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii rodzinnej i chorób sercowo-naczyniowych. Badania populacji chińskiej ujawniły, że obecność allelu HLA-Cw6 u otyłych zwiększa ryzyko rozwoju łuszczycy 35-krotnie w porównaniu z osobami szczupłymi i bez tego antygeny.

Nadmierna proliferacja keratynocytów pobudzana jest przez cytokiny uwalniane z Th1, Th17, a także przez aktywowane keratynocyty, wywołując mechanizm "błędnego koła". W nacieku zapalnym obecne są aktywowane Th1, Th17 i Th22. Produkują one m.in. IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-23, i czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), które przyczyniają się do zmian patologicznych blaszki łuszcycowej.

Praca nr 1, pogładowa, dokładnie analizuje po raz pierwszy w piśmiennictwie rolę IL-17 jako czynnika łączącego **patogenezę łuszczyca z zaburzeniami metabolicznymi**. Obecny stan wiedzy na temat patogenezы choroby sugeruje kluczowe znaczenie osi Il-23/Th17/Il-17 w inicjacji procesu zapalnego łuszczyca, określanej jako "autoinflammation". Dopiero w fazie przewlekłej rozwija się dominacja osi Th1/IFN- γ i cytokin prozapalnych, jak TNF- α . Rolę IL-17 w łuszczyca podkreślają badania polimorfizmu tej cytokiny i jej receptora - rs4819554 IL-17RA SNP stanowi czynnik ryzyka wystąpienia łuszczyca. Interleukina-17E 79877597 SNP koreluje z ciężkością przebiegu choroby i rozwojem łuszcycowego zapalenia stawów.

Il-17 bierze udział również w patogenezie łuszczyca zwiększając ekspresję peptydów przeciwdrobnoustrojowych (lipokaliny 2, β -2, S100A, defensyn); stymulując wydzielanie chemoatraktantów dla neutrofilii (CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6 i CXCL8), co prowadzi do ich kumulacji w łuszcycowym naskórku i tworzeniu mikroropni Munro; pobudzając wytwarzanie CCL20, która jest niezbędna do rekrutacji komórek dendrytycznych i limfocytów T; wywołując wzrost ekspresji ICAM-1 na komórkach śródbłonna, która bierze udział w przechodzeniu limfocytów T do ogniska zapalenia w tworzących się zmianach łuszcycowych; w indukcji ekspresji genów w keratynocytach łuszcycowych wraz z TNF- α , Il-19 (silny czynnik powodujący przerost naskórka), IL-6 i IL-23A, IL-23p19.

Wiele danych przemawia za udziałem Il-17 w patogenezie zaburzeń metabolicznych i miażdżycy. Na podstawie dotychczasowych badań przyjmuje się, że Il-17 wpływa na rozwój miażdżycy poprzez: 1. stymulację produkcji czynników prozapalnych: IL-6, GM-CSF i chemokin (CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL10) przez komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, makrofagi; 2. indukcję apoptozy komórek śródbłonna i mięśnia sercowego poprzez aktywację kaspazy-3 i kaspazy-9 (wzrost współczynnika Bax/Bcl-2); 3. pobudzenie produkcji czynnika von Willebranda i wpływ na agregację płytek krwi; 4. indukcję wytwarzania metaloproteinazy MMP-9 z makrofagów, biorącej udział w pękaniu blaszki miażdżycowej. Jednocześnie może mieć ona korzystne, protekcyjne działanie na skutek: 1. hamowania ekspresji proaterogennego IFN- γ oraz VCAM-1 (rola w kumulacji monocytów i limfocytów

T); 2. aktywacji produkcji kolagenu typu I przez komórki mięśni gładkich (stabilność blaszki); 3. zmniejszenia wytwarzania chemokin CCR2 i CXCR4, chemotaktycznych dla monocytów.

Interleukina 17 należy do rodzin cytokin prozapalnych o równie silnym udziale w patogenezie otyłości jak Il-1, Il-6, IFN- γ czy TNF- α . Z drugiej strony wykazano jej hamujący wpływ na adipogenezę i metabolizm glukozy. Jej niedobór zwiększa otyłość indukowaną dietą, przyspiesza kumulację tkanki tłuszczowej. Dodatkowo, stężenia TNF- α i Il-17 ściśle korelują ze sobą, a Il-6 i Il-17A regulują różnicowanie adipocytów oraz ich zdolności do wydzielania adipokin i chemokin. Interleukina-17A silnie pobudza wydzielanie Il-18, Il-12 i IFN- γ , cytokin, które z kolei zmniejszają ekspresję ABCA1, receptorów biorących udział w zwrotnym transporcie cholesterolu. Wobec tego jest prawdopodobne, że Il-17A przyczynia się do powstawania komórek piankowatych. Ponadto mysie komórki śródbłonna aorty w obecności rekombinowanej Il-17A, powodującej znaczący wzrost Il-6 i wydzielanie CCL2, stymulują różnicowanie się makrofagów otrzewnowych w komórki piankowate pod wpływem LDL. Sugeruje to, iż Il-17A może pośrednio indukować tworzenie komórek piankowatych w sposób zależny od IL-6/CCL2.

Interleukina-17A ma kluczową rolę w stanie zapalnym związanym z otyłością w mechanizmie "błędneho koła". Stymuluje ona wydzielanie Il-6 przez adipocyty i neutrofile, podczas gdy Il-6 pobudza różnicowanie naiwnych limfocytów T do Th17 i wytwarzanie Il-17. Wiele badań sugeruje, że Th17 i Il-17 stanowią brakujące ogniwo pomiędzy stanem zapalnym, reakcją autoimmunologiczną a otyłością. W związku z tym należy rozważyć, czy Il-17A, uczestnicząca w zapaleniu towarzyszącym otyłości, stanowi przyczynę powikłań tego procesu, jak miażdżycza tętnic, oporność na insulinę i uszkodzenia naczyń.

Chociaż rola IL-17A w patogenezie zaburzeń metabolicznych budzi nadal wiele kontrowersji, to jednak badania dostarczają dowodów, żeby uznać ją za ważny czynnik, który może wyjaśniać, dlaczego u pacjentów chorych na łuszczycę szybciej dochodzi do ich rozwoju. Wprowadzenie terapii anty-Il-17A niesie ze sobą nadzieję zahamowania rozwoju zaburzeń metabolicznych u chorych na łuszczycę.

Praca nr 2, będąca pracą oryginalną, podsumowuje kliniczne obserwacje częstszego występowania zaburzeń metabolicznych u chorych na łuszczycę. Celem badania była ocena rozpowszechnienia zespołu metabolicznego (ZM) i jego składowych, jako czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, u chorych na łuszczycę w wieku 30 do 49 lat w porównaniu do populacji ogólnopolskiej oraz ocena wpływu nasilenia choroby (PASI) na te parametry. W omawianej pracy zbadano 62 chorych w wieku od 30 do 49 lat z lekkim i ciężkim

przebiegiem łuszczyca, oceniono cechy zespołu metabolicznego wg definicji IDF z modyfikacją z 2009 r. i porównano je z danymi uzyskanymi w reprezentatywnej próbie dorosłych Polaków w badaniu NATPOL 2011 w tym samym przedziale wieku. Analiza czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych w/g nasilenia łuszczyca wykazała u pacjentów z przebiegiem ciężkim choroby korelację z obwodem tali 0,38 ($p < 0,05$), nadciśnieniem 0,40 ($p < 0,05$) oraz korelację ujemną ze stężeniem HDL 0,29 ($p < 0,05$). Rozpowszechnienie ZM w całej grupie chorych z łuszczycą wynosiło 25,81%, zaś w grupie kontrolnej (NATPOL 2011) 21,02% ($p > 0,05$). Przeciętny wskaźnik HOMA-IR wyniósł 1,93 u chorych z łuszczycą i 1,94 w grupie kontrolnej, ($p > 0,05$). Średni obwód talii wyniósł odpowiednio 90.07 cm i 88.82 cm ($p > 0,05$). Natomiast stwierdzono istotne różnice w występowaniu otyłości brzusznej pomiędzy grupą badaną a kontrolną: 40,3% vs 53,6% ($p < 0,05$). Analiza tych parametrów w podgrupach wg płci nie wykazała różnic. Wśród parametrów lipidowych, poza stężeniami cholesterolu HDL, porównywane grupy nie różniły się istotnie średnimi wartościami cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, apolipoproteiny A1 i B. Kryterium ZM dot. ciśnienia tętniczego krwi ($>130/85$ mmHg) oraz nadciśnienie tętnicze częściej stwierdzano u mężczyzn z łuszczycą niż w grupie kontrolnej (38,2% vs. 11,1%, $p < 0,05$).

Ciekawym wynikiem pracy jest stwierdzenie u mężczyzn ponad dwukrotnie wyższego występowanie nadciśnienia tętniczego niż w grupie kontrolnej NATPOL 2011. Natomiast u kobiet zanotowano o ok. 20% częstsze występowanie nadciśnienia w grupie kontrolnej a nie grupie kobiet z łuszczycą.

Ważnym elementem pracy różniącym inne przedstawiane analizy i wpływającym na otrzymane wyniki jest wiek badanych pacjentów. Szczególnie jest to istotne w przypadku kobiet. W rozwoju insulinooporności rolę odgrywa gospodarka hormonami płciowymi, dlatego zjawisko to częściej występuje u kobiet w okresie menopauzy. Średni wiek menopauzy u kobiet w Polsce wynosi 49 lat \pm 3.5 roku, co oznacza, że problemy zdrowotne związane z zaburzeniami okresu przekwitania obserwuje się u kobiet w naszym kraju po 50 rż. Zanim wystąpią zaburzenia miesiączkowania, dochodzi do obniżenia poziomu hormonu wzrostu GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). IGF-1 nasila wychwyt glukozy i aminokwasów przez różne tkanki oraz stymuluje syntezę glikogenu w wątrobie. Dlatego obniżenie jego poziomu w okresie menopauzy może wpływać na powstawanie insulinooporności i rozwój cukrzycy. Niedobór estrogenów u kobiet w okresie około

menopauzalnym sprzyja także rozwojowi otyłości, nadciśnienia tętniczego i rozwoju pełnoobjawowego zespołu metabolicznego.

Nasze badania potwierdzają, że ciężki przebieg łuszczycy związany jest z większym rozpowszechnieniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Korelacje z czynnikami ryzyka (nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, obniżenie HDL) stwierdzono w grupie chorych z łuszczycą średnio nasiloną i ciężką, a nie w grupie chorych z łuszczycą łagodną. Częściej u chorych na łuszczycę występuje otyłość brzuszna, a podwyższone ciśnienie krwi częściej występuje u mężczyzn.

Praca nr 3, będąca również pracą oryginalną, stanowi kontynuację zbieranych danych na temat ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę ze względu na współistniejący nikotynizm.

Palenie tytoniu wpływa na rozwój wielu zaburzeń i chorób stanowiąc najczęstszą przyczynę przedwczesnej śmierci w krajach rozwiniętych. Według WHO palenie tytoniu zabija ponad 5 mln osób rocznie i jest odpowiedzialny za śmierć 1 na 10 dorosłych.

Ryzyko wystąpienia łuszczycy jest wyższe u obecnych i byłych palaczy w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły, wraz z liczbą wypalanych dziennie papierosów. Nikotynizm wpływa również na nasilenie przebiegu choroby. Palenie tytoniu wyzwala duże ilości wolnych rodników i jest przyczyną powstawania „stresu oksydacyjnego”. Wolne rodniki stymulują, niezależnie od cytokin, szlaki sygnalizacji komórkowych działających w łuszczycy: kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK), czynnik jądrowy-kB (NF-kB), kinazę Janus i szlak JAK-STAT. Nikotyna stymuluje komórki dendrytyczne, makrofagi i keratynocyty. Uwalniają one cytokiny prozapalne, głównie TNF- α , Il-6, aktywując limfocyty T i podtrzymując cykl przewlekłego zapalenia w łuszczycy. Ponadto może modulować funkcjonalną zdolność komórek dendrytycznych jako komórek prezentujących antygen (APC), zwiększa ekspresję cząsteczek kostymulujących (CD86, CD40), cząsteczek adhezyjnych (LFA-1, CD54), oraz ekspresję antygenów zgodności tkankowej MCH II.

Ryzyko wystąpienia zmian łuszczycowych jest wyższe u obecnych i byłych palaczy w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły. Co więcej, palacze są bardziej podatni na rozwój elementów zespołu metabolicznego. W naszej pracy przebadano 29 pacjentów z łuszczycą, aktywnych palaczy, w wieku od 30 do 49 lat pod kątem elementów składowych zespołu metabolicznego i porównano je z wynikami w reprezentatywnej próbie dorosłych Polaków, palaczy, w badaniu NATPOL 2011 w tej samej grupie wiekowej. Częstość występowania zespołu metabolicznego u pacjentów palących z łuszczycą wynosiła 27,58%, a

w grupie kontrolnej 25,2% ($p > 0,05$). Średni BMI, otyłość brzuszna, HOMA-IR, występowanie nadciśnienia tętniczego były nieznacznie wyższe w grupie chorych w porównaniu z palaczami grupy kontrolnej, ale nie różniły się statystycznie. W parametrach lipidowych u kobiet palących chorych na łuszczycę obserwowano wyższy poziom HDL, trójglicerydów i wskaźnika ApoB/ApoA1 w porównaniu z uzależnionymi w grupie kontrolnej.

Należy jednak podkreślić, że sam fakt dotknięcia chorobą jaką jest łuszczyca, powoduje zaburzoną samoocenę, jest źródłem stresu dla chorych, sprawiając, że chorzy częściej sięgają po alkohol i papierosy.

Praca nr 4, kolejna praca oryginalna, podejmuje problem hiperurikemii u pacjentów chorych na łuszcycę. W badaniach nad zagadnieniem jest wiele kontrowersji i dominują dwa trendy poglądów na ten temat. Pierwszy dowodzi, że jest ona konsekwencją zwiększonego katabolizmu puryn, spowodowanego szybkim namnażaniem się komórek naskórka w blaszkach łuszczycowych (turn-over), a drugi, że jest to wynik częściej współistniejących zaburzeń metabolicznych u chorych. Oceniono stężenie kwasu moczowego (SUA) u 322 chorych na łuszcycę plackowatą, w tym 95 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, w zależności od stopnia nasilenia zmian łuszczycowych (PASI), współistnienia PsA oraz otyłości. Dane porównano z wynikami badań 98 osób zdrowych. Wśród chorych hiperurikemia obecna była ponad dwukrotnie częściej niż w grupie kontrolnej. W całej grupie badanych chorych SUA korelowało z wiekiem badanych ($R=0,35$, $p<0,05$), wartościami BMI ($R=0,42$, $p<0,05$) i wielkościami obwodów talii ($R=0,46$, $p<0,05$). U kobiet z ciężką postacią łuszczycy stwierdzono istotnie wyższe stężenia kwasu moczowego. Wśród badanych mężczyzn nie obserwowano zależności pomiędzy wartościami SUA a PASI. W grupie badanych chorych z PsA wzrost stężenia kwasu moczowego nie zależał od aktywności PsA. W grupie badanych kobiet z PsA wzrost stężenia CRP korelował ze wzrostem SUA ($R=0,29$, $p<0,05$). Wysokie stężenie kwasu moczowego w surowicy jest także czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i chorób układu krążenia. Obserwuje się zależność pomiędzy jego wysokimi wartościami a przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi, w tym z zawałem serca i udarem mózgu. Hiperurikemia jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego. W licznych badaniach udowodniono jej wpływ na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, dysfunkcję śródbłonna, aktywację subklinicznego stanu zapalnego w obrębie ścian naczyń, stres oksydacyjny, szczególnie w utrzymującym się stężeniu powyżej 4 mg/dl. Można więc wnioskować, że hiperurikemia jest

zjawiskiem powszechnym u chorych na łuszczycę i PsA, a jego monitorowanie może odgrywać rolę w prewencji rozwoju miażdżycy u tych pacjentów.

Silny związek zapalenia występującego w łuszczycy, prowadzącego do rozwoju zaburzeń metabolicznych i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, skłania do oceny wpływu na te procesy stosowanych terapii. W **pracy oryginalnej nr 5** podjęto się oceny wpływu metotreksatu na wskaźniki metaboliczne i cytokiny związane z rozwojem miażdżycy. Oprócz wykorzystanego w leczeniu łuszczycy działania przeciwzapalnego, antyproliferacyjnego i immunosupresyjnego, obecnie pojawiają się dowody na działanie przeciwmiażdżycowe metotreksatu.

Przeciwmiażdżycowe działanie MTX jest związane z mechanizmem regulacji odwróconego transportu cholesterolu. Polega ono na podwyższeniu ekspresji 27-hydroksylazy cholesterolu i ABCA1 - transportera A1 kompleksu błonowego ATP (*ATP-binding cassette transporter-A1*), poprzez uwalnianie adenozy, naturalnego inhibitora COX-2. Cyklooksygenaza-2 (COX-2) powoduje spadek ekspresji białka ABCA1. Białko ABCA1 należy do rodziny białek transportujących, któremu towarzyszy hydroliza ATP w celu związania substratu, umożliwiającą jego transport przez błonę komórkową. Rola ABCA1 polega na ułatwieniu wypływu cholesterolu i fosfolipidów do cząstek HDL. Dzięki temu możliwy jest zwrotny transport cholesterolu z komórek piankowatych w blaszkach miażdżycowych poprzez HDL do wątroby i dalej przez drogi żółciowe. Drugi efekt przeciwmiażdżycowy polega na wzroście aktywności 27-hydroksylazy steroli, enzymu mitochondrialnego cytochromu P-450 w wątrobie i makrofagach, który bierze udział w przemianie oxysteroli. Cholesterol pod jej wpływem ulega konwersji do 27OH i kwasu 3 β -hydroksy-5-cholestenowego, które łatwo opuszczają komórki piankowate

Zarówno u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, jak i z innymi schorzeniami reumatologicznymi, terapia zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, a także redukuje o 70% ryzyko zgonów z powodów sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tym lekiem. Brakuje jednak badań oceniających populację chorych na łuszczycę zwykłą. Badaniem objęto 24 pacjentów w wieku 27-69 lat (9 F, 15 M) z łuszczycą plackowatą. U chorych oceniono CRP, glukozę, cholesterol całkowity, triglicerydy, HDL, kwas moczowy i endokan, IL-10, TGF- β , przed leczeniem i po 12 tygodniach stosowania 15 mg metotreksatu w formie iniekcyjnej (Metex®). Endokan jest cząsteczką swoistą dla śródbłonna naczyń, rozpuszczalną formą chondroityny/proteoglikanu siarczanu dermatanu oraz wyznacznikiem jego dysfunkcji. Zadaniem tej cząsteczki jest hamowanie adhezji leukocytów i migrację przez śródbłonek - nie pozwala ona na przyłączenie LFA-1 na

limfocytach z ICAM-1 na komórkach śródbłonna. Natomiast IL-10 i TGF- β są cytokinami protekcyjnymi, o udowodnionym przeciwmiażdżycowym działaniu IL-10, a w przypadku TGF- β - o roli stabilizującej blaszkę miażdżycową. Po leczeniu zaobserwowano statystycznie istotny wzrost endokanu, IL-10, ale nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu TGF- β . Wartość CRP została zmniejszona o około 54,7%. Nie zaobserwowano poprawy profilu lipidowego i zauważono nawet znaczny wzrost trójglicerydów. Podobnie, nie zaobserwowano znaczącej różnicy w przypadku glukozy i kwasu moczowego przed i po leczeniu. Mimo krótkiego czasu obserwacji terapia metotreksatem wydaje się zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na łuszczycę poprzez obniżenie stężenia CRP, wzrost protekcyjnego endokanu i IL-10.

Podsumowanie i wnioski

Powyższy cykl prac stanowiących rozprawę habilitacyjną, poświęcony związkom łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi, wnosi istotny wkład w poznanie tej jednostki chorobowej. Udowadnia, że łuszczycyca jest chorobą ogólnoustrojową, ściśle związaną z występowaniem zaburzeń metabolicznych.

Wynikiem procesów zapalnych u chorych na łuszczycę i współistniejących zaburzeń metabolicznych jest wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, które jest o około 40% większe niż w ogólnej populacji, a ciężki przebieg choroby zwiększa je nawet o 58%. [Armstrong EJ, et al. *Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis of observational studies. J Am Heart Assoc. 2013;2(2): e000062*]. Metaanaliza jedenastu obserwacyjnych badań wykazała, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z PsA jest zwiększone o 43% w porównaniu do ogólnej populacji [Polachek A, et al. *Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(1):67–74.*]. Prowadzi to do skrócenia czasu życia u chorych o około 5 lat.

Przedstawiony cykl prac badawczych uzupełnia lukę w światowym piśmiennictwie na temat epidemiologii i charakterystyki profilu metabolicznego polskiej populacji chorych na łuszczycę. Schorzenie należy traktować jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a obowiązkiem dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, ale również diagnostyka i monitorowanie zaburzeń współistniejących. Należy rutynowo kontrolować nadciśnienie tętnicze, profil glikemii i lipidogram. Natomiast pacjentów informować o konieczności modyfikacji stylu życia i redukcji masy ciała. Terapia powinna być tak dostosowana, aby nie tylko dążyć do redukcji zmian skórnych i stawowych, ale także minimalizować czynniki ryzyka sercowo-

naczyniowego. Odpowiednio wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia i wdrożenie profilaktyki może zapobiec rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych i wydłużyć czas życia chorych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

- Sumaryczna ocena mojego dorobku wynosi na dzień 19.01.18:

Impact Factor (IF) **19.98**

MNiSW/KBN **454**

- Po wyłączeniu dorobku habilitacyjnego wynosi odpowiednio IF 13,21
MNiSW/KBN 364
- Mój dotychczasowy dorobek naukowy z wyłączeniem cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego obejmuje łącznie 33 publikacje, w tym:
 - 5 prac oryginalnych
 - 17 prac poglądowych
 - 13 opisów przypadków
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 32, index Hirscha 3 (w/g Web of Science Core Collection, na dzień 19.01.18)
- Rozdziały w podręcznikach jako autor lub współautor:

Jestem autorem 11 rozdziałów w 2 podręcznikach. Warto podkreślić, że podręcznik pt. "*Dieta w chorobach skóry*" jest pierwszą pozycją na rodzimym rynku wydawniczym całościowo omawiającą znaczenie prawidłowego żywienia, jego związek z aspektami patogenetycznymi schorzeń dermatologicznych i rolę w ich terapii. Niniejsza publikacja została bardzo dobrze przyjęta zarówno przez środowisko dermatologów, jak dietetyków.

- "Dieta w chorobach skóry" redaktor Waldemar Placek, Czelej 2015
 - rozdział "Dieta w łuszczycy" - Owczarczyk-Saczonek A, Placek W
 - rozdział "Dieta w chorobach pęcherzowych" - Zając N, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W
- "Dermatologia estetyczna" redaktor wydania Waldemar Placek, Termedia 2016:
 - rozdział "Zastosowanie terapii LED w dermatologii" Waldemar Placek, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Aleksandra Znajewska-Pander,

- rozdział " Zastosowanie dwutlenku węgla – karboksyterapia" Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka Zbrzeźny
- rozdział " Zastosowanie osocza bogatopłytkowego w dermatologii estetycznej" Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Agnieszka Zbrzeźny
- rozdział " Nadpotliwość" Natalia Zdanowska, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek
- rozdział " Toksyna botulinowa w dermatologii estetycznej" Ewa Pierzchała, Waldemar Placek, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
- rozdział " Brodawki łojotokowe" Magdalena Pisula, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek
- rozdział " *Syringoma* – gruczolak potowy przewodowy o charakterze znamienia" Magdalena Pisula, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek
- rozdział "Włókniaki miękkie skóry" Aleksandra Znajewska-Pander, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek
- rozdział " Usuwanie tatuaży" Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

- Referaty na zjazdach

Jestem pierwszym autorem 43 wystąpień ustnych i prezentacji plakatów na zjazdach krajowych i zagranicznych, a także współautorem 39.

(spis w załączeniu - Załącznik nr 1).

- Omówienie pozostałego dorobku

Po uzyskaniu dyplomu lekarza na Akademii Medycznej w Lublinie w 1994r z oceną celującą, odbyłam staż podyplomowy w I Szpitalu Wojskowym w Lublinie. Rozpoczęłam pracę w Oddziale Dermatologii Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie w 1996, gdzie mimo zatrudnienia w ośrodku nieklinicznym zainteresowałam się pracą naukową, publikując 8 artykułów naukowych. Specjalizację z dermatologii I stopnia zdałam w 1998r, a drugiego w 2003r, obydwa egzaminy z oceną bardzo dobrą. W międzyczasie ukończyłam kierunek pedagogiki w Olsztyńskiej Szkole Wyższej w 2000r.

W 2012r obroniłam doktorat w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym pod tytułem "Zespół metaboliczny w łuszczycy" pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Romana Nowickiego. Tematyką łuszczycy i jej związkami z zaburzeniami metabolicznymi interesowałam się od początku mojej kariery opiekując się Stowarzyszeniem Chorych na Łuszczycę. Tematykę tą nadal kontynuuję w swoich badaniach.

Od 2012r biorę aktywny udział w tworzeniu i organizacji Kliniki Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, jako jednostki w ramach struktur Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego. Klinika została utworzona na bazie Oddziału Dermatologii Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie, gdzie od 2011r byłam koordynatorem. Pracuję jako adiunkt od 2013r.

W swojej pracy doktorskiej udowodniłam częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych u chorych na łuszczycę z ciężkim przebiegiem choroby i u osób w średnim wieku od 30 do 49 rż. Jest to istotny element oceny, ponieważ częstość występowania zespołu metabolicznego u obu płci zwiększa się z wiekiem, szczególnie u kobiet po okresie

menopauzy. Wyjątkowa była również grupa kontrolna, którą stanowiło aż 861 osób w wieku od 30 do 49 rż. z populacji polskiej, objętej projektem badawczym NATPOL 2011 (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca). Jego głównym realizatorem był zespół Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku pod kierunkiem prof. dr hab. med. Bogdana Wyrzykowskiego. Projekt obejmował badanie reprezentatywnej grupy 2400 mieszkańców Polski w okresie 2010-2011, w której oceniono rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym zaburzeń lipidowych i cukrzycy. W badaniach własnych wykazałam, że występowanie nadciśnienia tętniczego, otyłości, zaburzeń lipidowych i insulinooporności u pacjentów chorych na łuszczycę w średnim wieku było podobne jak w ogólnej populacji, ale występowanie nadciśnienia tętniczego dwukrotnie częstsze u mężczyzn. Jednak ciężki przebieg łuszczycy był związany ze znacznie wyższym występowaniem zespołu metabolicznego i stężeniem apolipoproteiny B. Częściej pacjenci z łuszczycą byli uzależnieni od nikotyny.

Nadal prowadzę badania nad zapaleniem w łuszczycy, czego efektem są prace oryginalne na temat przewlekłego zmęczenia, jako wyniku stanu zapalnego, prowadzącego do sarkopenii, szczególnie w łuszczycowym zapaleniu stawów (Włodarczyk-Krajewska M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis.** Reumatologia, 2017; 55, 5: 215-221. MNiSW 14 oraz Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Fatigue – an underestimated symptom in psoriatic arthritis.** Reumatologia 2017; 55, 3: 125-130. MNiSW 14). Stan przewlekłego zapalenia związanego z łuszczycowym zapaleniem stawów można uznać za potencjalny czynnik wpływający na rozwój zmęczenia. Dotychczas tylko kilka badań koncentrowało się na występowaniu zmęczenia w łuszczycowym zapaleniu stawów. Problem chronicznego zmęczenia jest niedoceniany w codziennej praktyce klinicznej. Identyfikacja i analiza subiektywnych elementów zmęczenia u każdego pacjenta może zapewnić obiektywną podstawę do optymalnego leczenia zmęczeniowego w codziennej praktyce.

Efektom moich wieloletnich doświadczeń klinicznych i przeglądu literatury są prace pogładowe udowadniające ścisły związek zapalenia w łuszczycy z procesami autoimmunologicznymi (Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Łuszczycy jako choroba autoimmunologiczna.** Przegl Dermatol 2014, 101, 278-287) oraz zapaleniem metabolicznym (Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą.** Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2017; 71 761-772. IF 0.690, MNiSW 15; Owczarczyk-Saczonek A, Nowicki R. **Patofizjologia związków łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi.** Przegląd Dermatologiczny. 2013, 100, 125-131. MNiSW 6).

Problem otyłości zainteresował mnie w odniesieniu do innych schorzeń dermatologicznych, zwłaszcza przy obserwowanej światowej epidemii otyłości. Stąd efektem moich rozważań stanowy dwuczęściowy cykl przeznaczony nie tylko dla dermatologów, ale i lekarzy innych specjalności: Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Skin lesion and diseases in obesity - part I: the skin disorders related to insulin resistance and secondary infections.** *International Education and Research Journal*, [S.l.], v. 2, n. 12, dec. 2016. oraz Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Skin lesion and diseases in obesity -part II: the skin disorders related to mechanical injures, dermatologic diseases aggravated by obesity**

and consequences of bariatric surgery. International Education and Research Journal, 2017, vol. 3. Przeanalizowałam również problem włókniaków, często niedocenianego, traktowanego tylko jako defekt estetyczny schorzenia w świetle najnowszych poglądów (Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Włókniaki skóry jako objaw zaburzeń metabolicznych**. *Przeł Dermatol* 2016; 103: 240-245. MNiSW 14).

W ostatnich dwóch latach zainteresowałam się tematyką roli komórek macierzystych w patogenezie chorób skóry oraz możliwość ich wykorzystania w terapii. Nawiązując współpracę międzywydziałową z dr hab. n. wet. Joanną Wojtkiewicz, kierującą Laboratorium Medycyny Regeneracyjnej prowadzę obecnie badania na ten temat. Do tej pory ukazały się artykuły poglądowe w wysoko punktowanych czasopismach: Owczarczyk-Saczonek A, Wociór A, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. **The use of adipose-derived stem cells in selected skin diseases (vitiligo, alopecia, and nonhealing wounds)**. *Stem Cells International* Volume 2017, IF 3,54, MNiSW 20; Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszewska A, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. **Stem cells as potential candidates for psoriasis cell-replacement therapy**. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2182. IF 3.226, MNiSW 30; oraz Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Osowski A, Engelhardt P, Wojtkiewicz J. **Role of stem cells in pathophysiology and therapy of spondyloarthropathies - new therapeutic possibilities**. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 80. IF 3.226, MNiSW 30. Komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej oraz z galarety Whartona wydają się idealną populacją komórek do zastosowania w medycynie regeneracyjnej z powodu łatwego ich pozyskiwania, nieimmunogennych właściwości, multipotencjalnego charakteru i łatwości różnicowania się w różne linie komórkowe oraz znaczącego potencjału do angiogenezy. Co ważne, nie ma również dylematów etycznych przy ich wykorzystywaniu.

Część mojego dorobku to efekt wieloletniej pracy klinicysty i zawiera prace kazuistyczne dotyczące różnych dermatoz. Szczególnie interesujące wydają się być opisane rzadkie jatrogenne efekty terapii np. jedna z pierwszych publikacji efektów ubocznych działania inhibitorów kinaz tyrozynowych (Owczarczyk-Saczonek A, Witmanowski H, Placek W. **Acneiform rash during lung cancer therapy with erlotinib (Tarceva®)**. *Postep Derm Alergol* 2013;30: 195–198. MNiSW 6), radioterapii prowokującej toksyczną nekrolizę naskórka (Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Rybak-d'Obyrn J, Wygonowska E. **Toxic epidermal necrolysis induced by radiotherapy**. *Przeł Dermatol* 2013, 100, 363–366. MNiSW 6), czy objawów choroby Stevens-Johnsona mimo stosowania etanerceptu (Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Znajewska-Pander A, Placek W. **Stevens-Johnson syndrome in a patient with rheumatoid arthritis during long-term etanercept therapy**. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10:14-6. MNiSW 8).

Kontynuacją tych zainteresowań jest praca oryginalna we współpracy z dr hab. n. med. Małgorzatą Sokołowską-Wojdyło z Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, obserwacji rzadkiej postaci nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (Owczarczyk-Saczonek A, Sokołowska-Wojdyło M, Olszewska B, Malek B, Znajewska-Pander A, Kowalczyk A, Biernat W, Poniatowska-Broniek G, Knopińska-Posłuszny W, Kozielec Z, Nowicki R, Placek W. **Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms**. ADA-00863-

2017-01, IF 1.683, MNiSW 15). Kolejne prace, również interdyscyplinarne, angażujące lekarzy innych specjalności i adresowane do szerszego grona odbiorców, podejmują problem raka piersi (Owczarczyk-Saczonek A, Sigorski D, Różanowski P, Markiewicz A, Placek W. **Czy dermatolog może rozpoznać raka piersi?** Przegląd Dermatologiczny 2017, 5, MNiSW 12), objawów dermatologicznych i reumatologicznych współistniejących z chorobą nowotworową (Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Dermatological and rheumatic symptoms in neoplasmas.** Wiadomości Lekarskie. 2017;70:655-666. MNiSW 11), zagrażających życiu objawów mastocytozy (Markiewicz A, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Urticaria pigmentosa presenting as cardiac emergency.** Polish Annals of Medicine 2017;24: 43-47. MNiSW 14), a także rzadko występującego chłoniaka z komórek płaszczka (Markiewicz A, Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek A, Markiewicz MM, Sigorski D, Placek W. **Skórna manifestacja chłoniaka z komórek płaszczka – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.** Przegląd Dermatologiczny 2017, 104, 655-662, MNiSW 12).

Olsztyn 28.01.18

.....
miejsowość, data

.....
podpis kandyda

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

2017-01, IF 1.683, MNiSW 15). Kolejne prace, również interdyscyplinarne, angażujące lekarzy innych specjalności i adresowane do szerszego grona odbiorców, podejmują problem raka piersi (Owczarczyk-Saczonek A, Sigorski D, Różanowski P, Markiewicz A, Placek W. **Czy dermatolog może rozpoznać raka piersi?** Przegląd Dermatologiczny 2017, 5, MNiSW 12), objawów dermatologicznych i reumatologicznych współistniejących z chorobą nowotworową (Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Dermatological and rheumatic symptoms in neoplasmas.** Wiadomości Lekarskie. 2017;70:655-666. MNiSW 11), zagrażających życiu objawów mastocytozy (Markiewicz A, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. **Urticaria pigmentosa presenting as cardiac emergency.** Polish Annals of Medicine 2017;24: 43-47. MNiSW 14), a także rzadko występującego chłoniaka z komórek płaszczka (Markiewicz A, Zdanowska N, Owczarczyk-Saczonek A, Markiewicz MM, Sigorski D, Placek W. **Skórna manifestacja chłoniaka z komórek płaszczka – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.** Przegląd Dermatologiczny 2017, 104, 655-662, MNiSW 12).

Olsztyn 28.01.18

.....
miejsowość, data

Agnieszka
Owczarczyk-Saczonek
.....
podpis kandyda

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