

dr n. med. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka

Załącznik 2 do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Katedra i Klinika Dermatologii

Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

AUTOREFERAT

Dr n. med. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka

Poznań 2017

Załącznik 2 do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

1. Imię i nazwisko: Małgorzata Mackiewicz-Wysocka
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:
 - Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Poznaniu z dnia 10.05.2001r.
 - Dyplom doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna z dnia 19.06.2002r.Tytuł rozprawy doktorskiej: Ekspresja cytokin typu IL-6 w mikrośrodowisku raka jasnokomórkowego nerki.
 - Dyplom specjalisty w dziedzinie dermatologii i wenerologii z dnia 22.04.2008r.
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych:
 - 10.10.2003r.- 30.06.2009r. – zatrudnienie na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Dermatologii
 - 01.07.2009r. – nadal – zatrudnienie na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Dermatologii
 - 05.07.2013r. – 17.11.2017r. – zatrudnienie na stanowisku Kierownika Pracowni Dermatochirurgii w Katedrze Dermatologii
4. Zatrudnienie w innych jednostkach
 - 24.06.2001r. – 14.07.2002r. – zatrudnienie w Szpitalu im. F. Raszei (staż podyplomowy)
 - 01.11.2002r. – nadal – zatrudnienie w Oddziale Klinicznym Dermatologii w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego
 - 01.09.2017r. – nadal – zatrudnienie w Pracowni Dermatochirurgii w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego
5. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm.);
 - I. Tytuł osiągnięcia: „Zmiany skórne związane z transformacją nowotworową i zaburzeniami metabolicznymi”.
 - II. Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 3 prac oryginalnych:

Sumaryczny IF=27,558

Sumaryczny MNiSzW=28074,000

1. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Patrycja Czerwińska, Violetta Filas, Elżbieta Bogajewska, Agata Kubiak, Anna Przybyła, Ewelina Dondajewska, Tomasz Kolenda, Andrzej Marszałek, Andrzej Mackiewicz. Oncogenic BRAF mutations and p16 expression in melanocytic nevi and melanoma in the Polish population. Adv Dermatol Allergol 2017; XXXIV (5):1–9.

IF=1.683

MNiSz=15.000

Wkład habilitanta 50% polegał na stworzeniu koncepcji badania, założeń i strategii badawczej, opracowaniu wyników, pisaniu publikacji oraz zatwierdzeniu tekstu do druku.

2. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Araszkievicz, Paweł Niedźwiecki, Judyta Schlaffke, Iwona Micek, Sebastian Kuczyński, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz. Skin pH is lower in type 1 diabetes subjects and is related to glyceemic control of the disease. Diabetes Technol. Ther. 2015 : Vol. 17, nr 1, s. 16-20.

IF=2.198

MNiSz=20.000

Wkład habilitanta 63 % - koncepcja, zaplanowanie badań, opracowanie i ocena wyników, zebranie piśmiennictwa, napisanie manuskryptu

3. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Araszkievicz, Judyta Schlaffke, Sebastian Kuczyński, Iwona Micek, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz. Lower melanin content in the skin of type 1 diabetic patients and the risk of

microangiopathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2014 : Vol. 122, nr 4, s. 231-235, tab. bibliogr. abstr.

IF=1.555

MNiSz=15.000

Wkład habilitanta 66 % - koncepcja, zaplanowanie badań, opracowanie i ocena wyników, zebranie piśmiennictwa, napisanie manuskryptu

WPROWADZENIE

Skóra jest największym narządem człowieka. Jednym z jej zadań jest tworzenie bariery ochronnej między wnętrzem organizmu i środowiskiem zewnętrznym. W ciągu życia człowieka skóra podlega stałym przemianom, ze starzeniem się włącznie. Na jej strukturę i funkcję podobnie jak w innych narządach wpływają czynniki wewnętrzne, jednak w przypadku skóry, również zewnętrzne, takie jak np. promieniowanie UV. Podczas rozwoju embrionalnego komórki barwnikowe migrują do skóry i pojawiają się w postaci znamion barwnikowych w ciągu pierwszych lat życia. Ich liczba oraz podtyp determinowane są genetycznie. Znamiona barwnikowe wrodzone rosną w sposób kontrolowany do wielkości 3 - 5 mm po czym przechodzą w stan „uśpiania”, w którym pozostają do końca życia, poza pojedynczymi wyjątkami np. transformacji w czerniaka. Mechanizmy molekularne „wybudzenia” melanocytów nie są do końca poznane. Wg współczesnej wiedzy transformację przypisuje się nagromadzeniem mutacji w obrębie DNA melanocytów spowodowanych m.in. poprzez nadmierną ekspozycję na promieniowanie UV. Pod wpływem promieniowania słonecznego w skórze mogą tworzyć się również nieprawidłowe znamiona nabyte oraz dochodzi do uszkodzeń DNA, czego następstwem są inne nowotwory skóry, takie jak rak podstawnokomórkowy, czy rógowacenie słoneczne skóry, które jest stanem, z którego mogą tworzyć się raki kolczystokomórkowe. Oparzenia skóry w dzieciństwie zostały określone jako

jeden z najistotniejszych czynników predysponujących do zachorowania na czerniaka. Czerniak może również powstawać w obrębie gładkiej skóry niezmienionej jak i w obrębie już istniejących znamion barwnikowych m. in. pod wpływem promieniowania UV.

Promieniowanie UV jest również głównym czynnikiem wpływającym na procesy starzenia się skóry. Obraz kliniczny skóry przypominający skórę starczą to skóra osób chorujących na cukrzycę.

Skóra tworząc zewnętrzną powłoką organizmu człowieka staje się również najbardziej dostępnym narządem, który przy wykorzystaniu różnych metod diagnostycznych mógłby być wykorzystany do małoinwazyjnej diagnostyki chorób ogólnoustrojowych oraz monitorowania przebiegu choroby czy kontroli powikłań w przebiegu leczenia.

Cykl publikacji stanowiący osiągnięcie naukowe obejmuje 3 prace oryginalne.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Patrycja Czerwińska, Violetta Filas, Elżbieta Bogajewska, Agata Kubiak, Anna Przybyła, Ewelina Dondajewska, Tomasz Kolenda, Andrzej Marszałek, Andrzej Mackiewicz.

Oncogenic BRAF mutations and p16 expression in melanocytic nevi and melanoma in Polish population. IF- 1.689

Czerniak złośliwy w fazie rozsiewu związany jest z bardzo złym rokowaniem klinicznym. Przez lata nie były dostępne terapie, które wydłużyłyby życie chorych. Jednak, w ostatnich 5 latach nastąpił przełom, związany z identyfikacją mutacji kinaz tyrozynowych w obrębie genów kodujących białka kontrolujące cykl komórkowy oraz z poznaniem immunologicznych punktów kontrolnych, co zaowocowało rozwojem molekularnych terapii ukierunkowanych oraz immunoterapii przy użyciu inhibitorów w/w punktów kontrolnych. Rozwój terapii ukierunkowanych związany jest z poznaniem genomu czerniaka. Około 50% czerniaków w populacji kaukaskiej nosi mutacje genu BRAF. Występowanie mutacji BRAFV600E jest częste w czerniakach wywodzących się ze skóry narażonej na promieniowanie UV i również częste w znamionach wrodzonych sugerując, że ich obecność ma związek z transformacją

znamion w czerniaki. Proliferacja melanocytów w początkowej fazie wzrostu znamion napędzana jest przez zmutowany BRAFV600E, który jednocześnie zwiększa ekspresję genu CDKN2A [p16], która z kolei hamuje aktywność p16. Ponadto BRAFV600E poprzez indukcję ekspresji TGFβ indukuje ekspresję genu CDKN2B [p15], który działa podobnie jak p16, a delecja CDKN2B powoduje transformację nowotworową. W naszych badaniach na materiale klinicznym, dotychczas większość raportów pochodzi z badań doświadczalnych *in vivo*, stwierdziliśmy istotną różnicę pomiędzy częstością występowania mutacji BRAFv600 w znamionach oraz w czerniaku jak również niższą ekspresją p16 w czerniakach z mutacją BRAFv600 niż w znamionach. Poza tym poziom ekspresji p16 negatywnie korelował z proliferacją komórek czerniaka (Ki67). Stwierdziliśmy, że mutacja BRAFV600E i p16 częściej występują w znamionach niż w czerniaku *in vivo*. Istotnie wyższa była ekspresja p16 w znamionach zmutowanych niż w WT (bez mutacji BRAFV600E, a odwrotnie w czerniaku. Index proliferacji (*proliferation rate*) komórek czerniaka negatywnie korelował z ekspresją p16. Nasze wyniki potwierdzają hipotezę tradycyjnego wieloetapowego modelu transformacji czerniakowej, co jest obecnie przedmiotem ożywionej debaty. Nasze badania na materiale klinicznym są wg naszej wiedzy pierwszymi w kraju oraz pionierskie w piśmiennictwie. Dotychczas opublikowano w Austrii jedną pracę przedstawiającą wyniki badań wpływu BRAFV600E oraz p16 na wzrost znamion i czerniaków przy użyciu dermatoskopii cyfrowej u chorych pre-selekcjonowanych wcześniej w celu przeprowadzenia tego badania. W naszej pracy użyto seryjne przypadki czerniaka oraz chorych u których usunięto znamiona bez pre-selekcji, a proliferację komórek oceniono przy użyciu markera proliferacji.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Araszkiwicz, Judyta Schlaffke, Sebastian Kuczyński, Iwona Micek, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz. Lower melanin content in the skin of type 1 diabetic patients and the risk of microangiopathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2014 : Vol. 122, nr 4, s. 231-235, tab. bibliogr. abstr.

Skóra osób chorujących na cukrzycę bywa porównywana do skóry osób starzejących się. Jednym z głównych czynników wpływających na starzenie się skóry jest promieniowanie UV. Poza tym za starzenie się może być również odpowiedzialna glikacja (*glycation*) białek. W przebiegu cukrzycy dochodzi do akumulacji końcowych produktów glikacji białek (*AGE* –

advanced glycation end products) w narządach, co może modelować właściwości biofizyczne skóry. Istnieje wiele zmian skórnych opisywanych w związku z cukrzycą lub nawet wyprzedzających wystąpienie choroby. W literaturze są opisywane zjawiska biofizyczne takie, jak utrata elastyczności skóry, zmniejszenie zawartości wody w naskórku, zaburzenia potliwości oraz świąd skóry. Nie istnieją doniesienia związane z zawartością barwnika w skórze. Cukrzyca typu I jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, w którym powstają przeciwciała przeciwko komórkom beta trzustki. Opisywano również wystąpienie bielactwa u chorych na cukrzycę, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko melanocytom. W mojej pracy wykazałam zmniejszoną zawartość melaniny w skórze chorych na cukrzycę typu pierwszego w porównaniu z osobami zdrowymi w odpowiednim wieku. Hormon koncentracji melaniny (MCH) i hormon stymulujący melanocyty wpływają zarówno na pigmentację skóry, jak i na wydatki energetyczne razem z przyjmowaniem pokarmów. Wyniki naszych badań wskazują, że wskaźnik melaniny może być związany z opornością na insulinę i zespołem metabolicznym. Dane opisywane w literaturze donoszą, że oporność na insulinę zwiększa ryzyko późnych powikłań w cukrzycy typu I. Ponadto, opisywane jest zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka u osób otyłych, zespołem metabolicznym w cukrzycy typu 2. W moim badaniu index melaniny negatywnie korelował z BMI, obwodem w pasie oraz poziomem triglicerydów. Ciekawym wynikiem badań jest również negatywna korelacja między obecnością neuropatii i wskaźnikiem pigmentacji. Melanocyty migrują z grzebienia nerwowego podczas ich rozwoju, aż dojdą do podstawnej warstwy naskórka. Patogeneza neuropatii u chorych na cukrzycę obejmuje stres oksydacyjny, aktywność szlaku polioloowego, tworzenie się AGE i zmniejszenie perfuzji nerwu. W kontekście wczesnej neuropatii wewnątrzskórkowa gęstość włókna nerwowego jest zmniejszona. Możliwe, że u chorych na cukrzycę w obecności hiperglikemii podobne czynniki wpływają na funkcje melanocytów jak i komórek nerwowych. Negatywna korelacja występowała również pomiędzy zawartością melaniny w skórze, a obecnością retinopatii, co może świadczyć o roli warstwy barwnikowej siatkówki w rozwoju retinopatii cukrzycowej.

Zawartość melaniny jest związana z kontrolą glikemii oraz opornością na insulinę. Im mniejsza zawartość melaniny tym większa możliwość mikroangiopatii.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Araszkiwicz, Paweł Niedźwiecki, Judyta Schläffke, Iwona Micek, Sebastian Kuczyński, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz. Skin pH is

lower in type 1 diabetes subjects and is related to glycemc control of the disease. Diabetes Technol. Ther. 2015 : Vol. 17, nr 1, s. 16-20.

Długotrwałe zaburzenia metaboliczne w cukrzycy czy przewlekły stan zapalny mogą mieć wpływ na właściwości skóry chorych doprowadzając do powstania różnych stanów patologicznych szeroko opisywanych w przebiegu tej choroby. Skóra stanowiąca z jednej strony barierę ochronną przed środowiskiem zewnętrznym jest również narażona na wcześniej wspomniane różne czynniki fizyczne, chemiczne i biologiczne. Przedmiotem moich badań były właściwości biofizyczne skóry u osób chorujących na cukrzycę typu I w tym pH skóry i stwierdzenie ich korelacji z powikłaniami w cukrzycy. Jedną z ochronnych właściwości skóry jest właśnie jej pH = 5,4-5,9 (w zależności od okolicy ciała). pH skóry jest uwarunkowane m.in. zawartością kwasu mlekowego, aminokwasów w wydzielinie gruczołów łojowych, potowych oraz produktów białkowych warstwy rogowej naskórka. Zmiany poziomu glukozy we krwi chorych na cukrzycę wpływają na metabolizm wewnątrzkomórkowy oraz na zmiany pH skóry. Moje badania wykazały niższe pH skóry u osób chorujących na cukrzycę niż u osób zdrowych. Poziom kwasu mlekowego, który jest jednym z głównych czynników warunkujących poziom pH skóry, zależy od stężenia glukozy. Produkcja kwasu mlekowego wzrasta podczas hiperglikemii, gdy metabolizm wewnątrzkomórkowy przechodzi w metabolizm beztlenowy. W moich badaniach stwierdziłam negatywną korelację pH skóry z poziomem glukozy na czczo oraz słabą kontrolą metaboliczną – marker HbA1c (glikemią w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

pH skóry stopy pacjentów z powikłaniami w przebiegu mikroangiopatii było wyższe niż pH u chorych, u których nie stwierdzono powikłań. To zjawisko można wytłumaczyć procesem neowaskularyzacji, który zachodzi w okolicach objętych mikroangiopatią, w związku z czym nie dochodzi do tak nasilonej hipoksji tkanek i zmniejszonej produkcji kwasu mlekowego w tej okolicy. Poza tym neuropatia autonomiczna tej okolicy wpływa na zmniejszoną potliwość stopy.

Celem pracy było znalezienie korelacji kontroli metabolicznej w przebiegu cukrzycy a pH skóry – znaleziono negatywną korelację pH skóry i słabej kontroli metabolicznej (im niższe pH tym wyższe HbA1c)

PODSUMOWANIE

Cykl przedstawionych do oceny publikacji stanowi serię oryginalnych prac badawczych ściśle ze sobą powiązanych tematycznie. Uzyskane wyniki wskazują na złożone mechanizmy zachodzące w skórze i towarzyszące im zagrożenia oraz na związek patologii skóry z chorobami ogólnoustrojowymi i zagrożeniami środowiskowymi. Z jednej strony mamy do czynienia z powstawaniem znamion barwnikowych, które mogą ulegać transformacji nowotworowej, z drugiej strony w chorobie metabolicznej związanej z procesami autoimmunologicznymi dochodzić może do utraty melaniny w skórze. Nie ma dotychczas jednoznacznych danych epidemiologicznych wskazujących na powiązanie występowania czerniaka i cukrzycy, jednak w świetle moich badań, takie analizy byłyby przydatne, być może wytyczające pewne działania profilaktyczne.

W najbliższej przyszłości zamierzam kontynuować podjęte ostatnio badania związane z molekularnymi mechanizmami transformacji znamion w czerniaki. Planujemy analizy kolejnych modulatorów cyklu komórkowego (np. p15) oraz innych zmutowanych genów (poza BRAF) napędzających proliferację melanocytów. Otwartym jest również problem obniżenia pH skóry u chorych na cukrzycę w kontekście transformacji znamion. Niskie pH w mikrośrodowisku guzów nowotworowych jest czynnikiem napędzającym neo-angiogenezę oraz indukującym lokalną immunosupresję. Interesującą więc hipotezą badawczą, wymagającą weryfikacji, jest poszukiwanie związku między wyżej omawianymi mechanizmami transformacji czerniakowej u chorych na cukrzycę.

1. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje zainteresowania naukowe poza osiągnięciem dotyczyły następującej problematyki:

- I. Czerniak – nowe strategie terapeutyczne
- II. Rola cytokin w patogenezie i immunoterapii nowotworów
- III. Nieczerniakowe nowotwory skóry
- IV. Nienowotworowe zmiany skórne
- V. Onkologia

Ad. I. Czerniak – nowe strategie terapeutyczne

1. Rozwój ok 50% czerniaków u rasy kaukaskiej związanych jest z występowaniem mutacji w obrębie genu BRAF (podać mutacje). Pacjenci wykazujący somatyczne mutacje BRAF w czasie publikacji naszych wyników, byli leczeni selektywnymi inhibitorami BRAF – vemurafenibem i dabrafenibem. W przypadku progresji choroby w trakcie powyższej terapii zalecano leczenie drugiej linii poprzez zastosowanie ipilimumabu (inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, *immune-check point inhibitor*, przeciwciało monoklonalne anty-CTLA4), a w razie kolejnej progresji chemioterapię. Do czasu naszej publikacji opisane były dwa przypadki regresji nowotworu po kolejnym podaniu vemurafenibu. W poniższej pracy opisano przypadek pacjentki leczonej inhibitorem BRAF z powodu zaawansowanego czerniaka, u której wystąpiła progresja. Zastosowano u niej 2 kursy chemioterapii (co podano ?), na które zareagowała klinicznie, jednak po pewnym czasie doszło do progresji. Ponownie włączono Vemurafenib co spowodowało regresję guzów nowotworowych.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Łukasz Krokowicz, Jacek Kocur, Jacek Mackiewicz.

Resistance to vemurafenib can be reversible after treatment interruption: A case report of a metastatic melanoma patient. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93, (27), e157 [s. 1-3] – **IF – 5.723**
(MNSW – 40.000)

2. Ipilimumab był pierwszym na świecie dopuszczonym do obrotu immunoterapeutyką nowej generacji należącym do grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Pierwotnie zarejestrowany został do leczenia zaawansowanego czerniaka. Obecnie stosowany jest również w innych nowotworach. Powyższa terapia jest jednak stosunkowo toksyczna i wywołuje tzw. immuno-zależne zdarzenia niepożądane. W naszej praktyce jako pierwsi opisaliśmy chorego, u którego wystąpiła gorączka neutropeniczna w przebiegu leczenia ipilimumabem.

Sebastian Woźniak, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Łukasz Krokowicz, Łukasz Kwinta, Jacek Mackiewicz. Febrile neutropenia in a metastatic melanoma patient treated with

ipilimumab - case report. *Oncol. Res. Treat.*, 2015;38, (3), 105-108. **IF - 1,333 (MNSW – 15.000)**

3. Chemioterapeutyki stosowane przez wiele lat w terapii zaawansowanego czerniaka nie wydłużały życia chorym, a z powodu znacznej toksyczności nie zapewniały im komfortu życia. W ciągu ostatnich lat dokonano przełomowych odkryć, które doprowadziły do identyfikacji nowych celów terapeutycznych. W pracy poglądowej przedstawiono wyniki badań klinicznych II i III fazy z zastosowaniem leków o działaniu immunomodulującym oraz leków ukierunkowanych na kinazy (inhibitory kinaz) w guzach czerniakowych.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Jakub Żołnierek, Piotr J. Wysocki.

New therapeutic options in systemic treatment of advanced cutaneous melanoma. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2013;22:181-190. **IF – 5.432 (MNSW – 35.000)**

4. Nowe metody leczenia czerniaka indukowanego promieniowaniem UV.

Piotr J. Wysocki, Aldona Karczewska-Dzionk, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Andrzej Mackiewicz. Nowe strategie terapeutyczne w leczeniu czerniaka. (*New therapeutic strategies in treatment of melanoma*). W: *Choroby i nowotwory skóry wywołane promieniowaniem ultrafioletowym*. Pod red.: Andrzeja Kaszuby, Krzysztofa W. Zielińskiego. Łódź: Wydaw. ADI, [2004] s. 211-219. **(MNSW – 3.000)**

5. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka. Czerniak. W: *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry*. Pod red.: Teresy Rzepy, Jacka Szepietowskiego, Ryszarda Żaby. Wrocław, 2011, s. 218-221

Ad.II. Rola cytokin w patogenezie i immunoterapii nowotworów

1. W przebiegu raka jasnokomórkowego nerki, który jest najczęstszym nowotworem tego narządu, u 30% chorych stwierdza się obecność przerzutów odległych już w momencie rozpoznania choroby. We wcześniejszych badaniach wykazano autokrynową stymulację komórek raka nerki przez interleukinę 6 (IL-6.) W naszych badaniach oceniono ekspresję IL-6 oraz podjednostek alfa i beta kompleksu receptorowego IL-6 w komórkach raka nerki oraz w tkance okołoguzowej. Stwierdzono ekspresję zarówno IL-6 jak i obu podjednostek receptora w mikrośrodowisku guza mogące wskazywać na istotną rolę tych cytokin w patogenezie

raka nerki. Obecnie przeciwciała monoklonalne blokujące IL-6 oraz receptor dla IL-6 znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej, natomiast ich skuteczność w leczeniu nowotworów jest wciąż w trakcie badań.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aldona Karczewska, Zbigniew Kwias, Andrzej Mackiewicz. Ekspresja IL-6, IL-6R i gp130 w raku jasnokomórkowym nerki, tkance okołoguzowej i hodowli komórkowej. (Expression of interleukin-6 and its receptor subunits in the microenvironment of renal cell cancer). Współcz. Onkol. 2001;5, (2): 45-47. (MNSW – 1.000)

2. Cytokiny odgrywają kluczową rolę jako mediatory w generowaniu swoistych odpowiedzi przeciwnowotworowych organizmu. Dostarczają tzw. sygnałów kostymulujących, koniecznych do skutecznej aktywacji układu immunologicznego. W przeszłości próbowano bezpośrednio podawać chorym różne cytokiny, takie jak IL-2, INF, itp. W czerniaku u niewielkiej frakcji chorych stwierdzono długotrwałe remisje po podaniu IL-2. Następną generacją immunoterapii były tzw. szczepionki rakowe, konstruowane często z wykorzystaniem cytokin jako molekularnych adiuwantów. W szeregu prac poglądowych, obejmujących również badania własne, przedstawiono różne warianty terapeutycznych szczepionek komórkowych modyfikowanych genami cytokin.

Piotr J. Wysocki, Aldona Karczewska-Dzionk, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Andrzej Mackiewicz. Human cancer gene therapy with cytokine gene-modified cells. Expert Opin. Biol. Ther., 2004;4,(10): 1595-1607. IF – 2.446 (MNSW – 11.000)

Piotr J. Wysocki, Piotr Grabarczyk, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Dariusz W. Kowalczyk, Andrzej Mackiewicz. Genetically modified dendritic cells - a new, promising cancer treatment strategy? Expert Opin. Biol. Ther. 2002;2, (8.): 835-845. IF – 2.014 (MNSW – 11.000)

Piotr J. Wysocki, Piotr Grabarczyk, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Dariusz W. Kowalczyk, Andrzej Mackiewicz. Genetycznie modyfikowane komórki dendrytyczne w terapii nowotworów. (*Genetically modified dendritic cells as a cancer treatment strategy*). Współcz. Onkol. 2002;6(10): 637-642 (MNSW – 2.000)

Ad.III. Nieczerniakowe nowotwory skóry

Załącznik 2 do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

1. Praca pogładowa ściśle związana z codzienną pracą kliniczną dotycząca trendów diagnostyki najczęściej występujących nowotworów skóry: raków podstawnokomórkowych.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Monika Bowszyc-Dmochowska, Daria Strzelecka-Węklar, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Zygmunt Adamski. Basal cell carcinoma - diagnosis. *Contemp. Oncol.*, 2013;17(4):337-342. . **IF – 0.215 (MNSW – 15.000)**

2. Praca pogładowa wykazująca zastosowanie małoinwazyjnej terapii fotodynamicznej w leczeniu niezwykle często obserwowanych u osób w podeszłym wieku stanów przednowotworowych oraz nowotworów skóry.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka..Terapia fotodynamiczna - obecne wskazania oraz efekty leczenia stanów przednowotworowych i wybranych nowotworów skóry. (*Photodynamic therapy - current indications and effectiveness in particular premalignant and malignant skin diseases.*) *Post. Derm. Alerg.*, 2007;24(3):,127-132. **MNSW – 9.000**

3. Osobnicze prawdopodobieństwo zachorowania na raka podstawnokomórkowego w ciągu całego życia wynosi 30% natomiast u osoby, u której stwierdzono już tego typu zmianę nowotworową wynosi 10% w każdym roku.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Rak podstawnokomórkowy. W: Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry. Pod red.: Teresy Rzepy, Jacka Szepietowskiego, Ryszarda Żaby. Wrocław, 2011, s. 214-217.

Ad.IV. Nienowotworowe zmiany skórne

1. Rogowacenie czarne pojawiające się u osób dorosłych może mieć charakter łagodny natomiast najczęściej jest objawem wyprzedzającym rozpoznanie choroby nowotworowej lub objawem towarzyszącym rozsianej chorobie nowotworowej. Wówczas stanowi część zespołu paraneoplastycznego. W pracy został opisany przypadek kobiety leczonej z powodu rogowacenia czarnego. W związku z brakiem efektu klinicznego zastosowanego leczenia rozszerzono u pacjentki diagnostykę, w wyniku której stwierdzono raka pęcherza moczowego oraz powiększone węzły chłonne okolicy zaotrzewnowej oraz węzły chłonne brzuszne. Pacjentka została przekazana do innego ośrodka w celu kontynuacji diagnostyki i rozpoczęcia leczenia.

Karolina Olek-Hrab, Wojciech Silny, Ryszard Żaba, Agnieszka Osmola-Mańkowska, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska..Co-occurrence of acanthosis nigricans and bladder adenocarcinoma - case report. Współcz. Onkol., 2013;17(3):327-330. . **IF – 0.215 (MNSW – 15.000)**

2. Trądzik odwrócony pojawiający się po okresie dojrzewania jest chorobą zapalną zlokalizowaną głównie w okolicy pach, pachwin i szpary międzyośladkowej. W przebiegu choroby powstają bolesne guzy zapalne oraz torbiele wypełnione treścią ropną prowadzące do powstania zniekształcających blizn. Choroba jest przewlekła, znacznie utrudniająca codzienne funkcjonowanie chorych. Praca przedstawia opis przypadku pacjenta leczonego zachowawczo bez efektu terapeutycznego. Dopiero wdrożenie leczenia chirurgicznego polegające na usunięciu chorobowo zmienionych okolic skóry i tkanki podskórnej przyniosło długotrwałą poprawę stanu klinicznego pacjenta.

Henryk Witmanowski, Paweł Szychta, Sławomir Stępniewski, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Łucja Czyżewska-Majchrzak, Agnieszka Wasilewska. Acne inversa goes an extra mile than hidradenitis suppurativa. Post. Derm. Alerg. 2013;30(4) :255-260. . **MNSW – 15.000**

3. Znamiona melanocytowe, nazywane również nowotworami łagodnymi, są często obserwowanymi zmianami na skórze. Niezwykle rzadko ale zdarza się, że w niektórych typach zmian dochodzi do transformacji nowotworowej oraz rozwoju czerniaka. W innych przypadkach obserwuje się powstanie czerniaka w skórze niezmienionej. Praca pogładowa tematycznie związana z codzienną pracą kliniczną opisująca cechy charakterystyczne znamion melanocytowych oraz sposoby postępowania terapeutycznego w zależności od typu zmiany.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka. Obraz kliniczny i postępowanie w wypadku wybranych rodzajów znamion barwnikowych. (*The clinical picture and procedure with selected types of pigmented naevi*). Przew. Lek. 2006;7(89):100-107. . **MNSW – 2.000**

4. W wyniku uszkodzenia powierzchni skóry dochodzi do powstawania blizn. Stały niekontrolowany rozrost blizny jest charakterystyczny dla bliznowców, keloidów, będących nowotworami łagodnymi skóry. Problematyka terapii keloidów ściśle

związana z dermatologia zabiegową została omówiona w niniejszej pracy poglądowej.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Ryszard Żaba.
Patogeneza oraz wybrane metody leczenia blizn przerosłych i bliznowców.
(*Pathogenesis and some methods of treatment of keloids and hypertrophic scars.*)
Przew. Lek. 2007;5-6 (97-98):79-86. . **MNSW – 2.000**

5. Zmiany zachodzące w organizmie osób chorujących na cukrzycę zlokalizowane są również w skórze chorych . W niniejszej pracy poglądowej zostały opisane zmiany zachodzące w poszczególnych komórkach skóry podczas hiperglikemii. Skóra jest największym oraz najbardziej dostępnym organem człowieka i z tego względu może stanowić wartościowy przedmiot mogący być wykorzystany w diagnostyce powikłań cukrzycy.

Aleksandra Araszkiwicz, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Bogna Wierusz-Wysocka.
Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Cz. 2 - czynność mikrokrążenia i nerwów obwodowych. (*Skin dysfunction in diabetes. Pt. 2 - microangiopathy and neuropathy*). Diabet. Klin. 2014;3(3):117-124. **MNSW – 7.000**

6. Praca poglądowa przedstawiająca patogenezę zaburzeń funkcji skóry w cukrzycy oraz opisująca dostępne metody badania skóry, które mogłyby być wykorzystane nie tylko do badań naukowych ale również w praktyce klinicznej.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Aleksandra Araszkiwicz, Bogna Wierusz-Wysocka.
Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Cz. 1 (*Skin dysfunction in diabetes. Pt. 1 - function of skin cells*). Diabet. Klin. 2014;3(3): 108-116 **MNSW – 7.000**

Ad. V. Onkologia

1. Przerzuty do kości dotyczące nawet 70% chorych z rakiem piersi czy rakiem prostaty w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów. W niniejszej pracy poglądowej podsumowano wyniki badań leków modulujących tkankę kostną stosowanych u pacjentów z przerzutami do kości udostępnionych w bazach typu PubMed, EMBASE oraz przedstawianych podczas najistotniejszych kongresów onkologicznych.

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Magdalena Pankowska, Piotr J. Wysocki. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. Expert Opin. Investig. Drugs, 2012;21(6): 785-595. **IF – 4.744 (MNSW – 35.000)**

2. Podsumowanie działalności naukowej oraz aktywność dydaktyczna

Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego) w Poznaniu (UMP) rozpoczęłam w 1995 roku, a w roku 2001 uzyskałam dyplom lekarza. Od początku trzeciego roku studiów czynnie uczestniczyłam w pracach badawczych prowadzonych w Zakładzie Immunologii Nowotworów UMP. Miałam okazję zagłębić się w problematykę przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, oraz immunoterapii obejmującej głównie konstrukcję genetycznie modyfikowanych szczepionek rakowych. W tym okresie powstało kilka publikacji związanych z terapią genową, genetycznie modyfikowanymi komórkami dendrytycznymi. Wyniki badań były przedstawiane na kongresach w kraju i za granicą. W tym czasie prowadziłam też badania dotyczące ekspresji genów cytokin w mikrośrodowisku guza w przebiegu raka nerki. Wyniki powyższych badań przedstawiłam w pracy doktorskiej pt.: „Ekspresja cytokin typu IL-6 w mikrośrodowisku raka nerki”, którą obroniłam po zakończeniu studiów w 2002 roku.

W 2002 roku rozpoczęłam pracę w Oddziale Klinicznym Dermatologii, a w 2004 zostałam zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Dermatologii UMP. Od tego czasu moje zainteresowania naukowe były głównie związane z chorobami skóry. Utworzenie Pracowni Chirurgii Dermatologicznej, w czym brałam udział, skierowało moje zainteresowania na tematykę czerniaka skóry, nieczerniakowych nowotworów skóry czy atypowych znamion barwnikowych. Współpracując z ośrodkami chirurgii plastycznej brałam udział w leczeniu rozległych patologii skóry wymagających znieczulenia ogólnego,, stąd publikacja dotycząca przypadku trądzika odwróconego. Zaangażowałam się również w leczenie nowotworów niezłośliwych takich jak bliznowce czy tłuszczaki oraz zmian przednowotworowych z wykorzystaniem terapii fotodynamicznej i laseroterapii. Zajmując się kilka lat dermatochirurgią zbierałam materiał w celu oceny efektywności leczenia chirurgicznego poprzez ocenę radykalności zabiegów oraz ich efektów estetycznych (materiał nieopublikowany). Badana grupa pacjentów to chorzy w przedziale wieku 37-92 lat, natomiast $\frac{3}{4}$ to pacjenci między 50tym a 70tym rokiem życia. Stosując różne metody chirurgii

klasycznej z zastosowaniem płatów rotacyjnych, wyspowych podskórnie uszypułowanych oraz przeszczepów skóry osiągnięto radykalność zabiegów rzędu 92% przy 95% satysfakcji pacjentów związanej z efektem estetycznym. Mając możliwość wykorzystania aparatury i metod badania elastyczności skóry, pH, utraty wody przez skórę oraz zawartości melaniny nawiązałam współpracę z Kliniką Diabetologii, w której przebadaliśmy liczną grupę chorych na cukrzycę typu I, która jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Skóra chorych na cukrzycę podobna jest do skóry osób starszych, w której zaszły naturalne zmiany związane z wiekiem oraz ekspozycją na promieniowanie UV.

Podsumowując, jestem autorem i współautorem 17 publikacji o łącznym IF=27,558 i MNiSW=28074,000. W tym prac oryginalnych 8 o łącznym IF=12,707 i MNiSW=135,000. Jestem także autorem i współautorem 12 prac poglądowych o łącznym IF=14,851 i MNiSW=138,000.

Liczba cytowani moich prac Web of Science (bez autocytowań) wynosi 7439 (średnia cytowania każdej pracy: 3,25). Index Hirscha wynosi 43,0.

Jestem autorem 4 rozdziałów w podręcznikach, w tym w 3 z pierwszym autorstwem.

Od 2003 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne, a od 13 lat jestem odpowiedzialna wraz z dr hab. n. med. Karoliną Olek-Hrab za organizację zajęć z dermatologii i wenerologii dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego I. Od tego czasu również prowadzę zajęcia na Wydziale Lekarskim II oraz na Wydziale Farmacji. Przez okres kilku lat prowadziłam zajęcia na Wydziale Farmacji na kierunku kosmetologia, studia stacjonarne i niestacjonarne I i II stopnia. W ramach pracy dydaktycznej byłam opiekunem dwóch prac licencjackich na kierunku kosmetologia studia stacjonarne i niestacjonarne. Przez kilka pierwszych lat pracy w Klinice Dermatologii prowadziłam również zajęcia z dermatologii dla studentów anglojęzycznych. W 2010 roku uczestniczyłam w przygotowaniu programu szkolenia oraz byłam wykładowcą w zakresie chorób związanych z łysieniem podczas Cowgirl Hair Loss Workshop w Houston, USA w terminie 12-14.03.2010r., zorganizowanym dla lekarzy specjalizujących się w przeszczepach włosów.

Od czasu utworzenia Pracowni Dermatologii lekarze specjalizujący się w dermatologii i wenerologii w Katedrze i Klinice Dermatologii odbywają pod moim kierownictwem staż kierunkowy w zakresie dermatologii.

3. Działalność Zawodowa

Po ukończeniu studiów w 2001 roku rozpoczęłam staż podyplomowy w Szpitalu im. F. Raszei w Poznaniu. W 2002 roku rozpoczęłam pracę w Oddziale Klinicznym Dermatologii w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świąteczkiego w Poznaniu i wkrótce otworzyłam specjalizację z dermatologii i wenerologii. W 2003 roku rozpoczęłam pracę na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Po uzyskaniu specjalizacji w 2008 roku byłam zaangażowana w tworzenie Pracowni Dermatologii w Katedrze Dermatologii, której zostałam kierownikiem. W tym czasie szkoliłam się w zakresie chirurgii skóry. W 2008 roku odbyłam tygodniowy staż w Pododdziale Dermatologii Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku pod kierownictwem prof. Adama Włodarkiewicza. W 2009 roku rozpoczęłam też szkolenie i pracę w Klinice Chirurgii Kosmetycznej w Nowej Wsi oraz nadal kontynuuję tą współpracę. Działalność Pracowni Dermatologii obejmuje diagnostykę i leczenie chirurgiczne stanów przednowotworowych, nowotworów skóry oraz znamion barwnikowych. W celu stałego rozwijania swoich umiejętności w zakresie chirurgii w 2012 roku po zdaniu Lekarskiego Egzaminu Państwowego wszczęłam specjalizację z chirurgii ogólnej w Oddziale Chirurgii Ogólnej w Szpitalu Miejskim im. F. Raszei w Poznaniu. W latach 2013-2014 odbyłam roczny staż biorąc czynny udział w prowadzeniu pacjentów oraz asyście zabiegów operacyjnych w Poradni Chirurgii Plastycznej przy Centrum Medycznym Certus pod kierownictwem prof. UM Henryka Witmanowskiego. W 2013 roku odbyłam miesięczny staż w Oddziale Dermatologicznym Szpitala Onkologicznego City of Hope w Duarte w USA oraz w klinikach chirurgii dermatologicznej w okolicach Los Angeles, USA zajmujących się leczeniem raków skóry. W związku z tym, że zmiany nowotworowe skóry lokalizują się przede wszystkim w skórze narażonej na promieniowanie UV, szczególnie w obrębie głowy, w 2014 roku wszczęłam specjalizację z chirurgii szczękowo-twarzowej, którą kontynuuję.

Dopisać kurs we Wrocławiu, scars Wiedeń, workshop z HT Chopin, kurs z laseroterapii, przeszczepu tkanki tłuszczowej i mnóstwo estetycznych

4. Działalność Społeczna

Od początku swojej aktywności zawodowej biorę czynny udział w akcjach charytatywnych badania przesiewowego skóry pod kątem obecności zmian nowotworowych i innych schorzeń skóry. Od wielu lat co roku uczestniczę w przesiewowych badaniach skóry pacjentów w poszukiwaniu wczesnych czerniaków skóry w ramach ogólnoeuropejskiego Euromelanoma Day.