

# **AUTOREFERAT**

**OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH**

**dr n. med. Aleksandra Batycka-Baran**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**1. Imię i nazwisko** Aleksandra Batycka-Baran

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

30.06.2006 – dyplom lekarza uzyskany z wynikiem bardzo dobrym, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; za bardzo dobre wyniki w nauce otrzymałam list wyróżniający od Dziekana Wydziału Lekarskiego oraz list gratulacyjny i odznakę Wzorowy Student od Rektora Uczelni

11.2007 – 05.2011 – studia doktoranckie, dziedzina dermatologia i wenerologia, w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

25.05.2011 – dyplom doktora nauk medycznych w zakresie Medycyny, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Krażące prekursorowe i dojrzałe komórki śródbłonna u chorych na łuszczycę”

Promotor prof. dr hab. Jacek Szepietowski.

Praca doktorska została wyróżniona przez Radę Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego.

Otrzymałam również list wyróżniający od Dolnośląskiego Oddziału Towarzystwa Dermatologicznego.

11.2013 – specjalizacja z dermatologii i wenerologii, uzyskana z wynikiem bardzo dobrym; otrzymałam nagrodę Ministra Zdrowia za zdanie egzaminu specjalizacyjnego z najlepszym wynikiem. Kierownik specjalizacji dr hab. Joanna Maj, prof. nadzw.

### ***3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.***

#### *Zatrudnienie akademickie*

03.2010 - 10.2014 - asystent w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

10.2014 - obecnie, adiunkt w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

#### *Zatrudnienie szpitalne*

10.2006 – 10.2007, staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 1 we Wrocławiu

11.2007 - obecnie, zatrudnienie w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 1 we Wrocławiu, na stanowisku lekarz młodszy asystent, a następnie lekarz starszy asystent

### ***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.):***

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 4 artykułów oryginalnych i 1 poglądowego o łącznej punktacji: **IF = 15.967** i **MNiSW/KBN = 165 pkt.**

#### *a) tytuł osiągnięcia naukowego*

Jednotematyczny ciąg publikacji dotyczący łuszczycy pt. „Badania nad patogenezą łuszczycy i chorób jej towarzyszących z uwzględnieniem aspektów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej”

#### *b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego*

- 1) Aleksandra Batycka-Baran, Joanna Maj, Ronald Wolf, Jacek C. Szepietowski.: The new insight into the role of antimicrobial proteins-alarmins in the

immunopathogenesis of psoriasis. *J.Immunol.Res.* 2014 Vol.2014; art.ID 628289 [10 s.] doi: 10.1155/2014/628289

**IF: 2.934**

**Pkt. MNiSW/KBN: 25.000**

- 2) Aleksandra Batycka-Baran, Eva Hattinger, Stephanie Zwicker, Burkhard Summer, O.M. Zack Howard, Peter Thomas, Jacek C. Szepietowski, Thomas Ruzicka, Jorg C. Prinz, Ronald Wolf.: Leukocyte-derived koebnerisin (S100A15) and psoriasin (S100A7) are systemic mediators of inflammation in psoriasis  
*J.Dermatol.Sci.* 2015, 79; 3: 214-221.

**IF: 3.739**

**Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

- 3) Aleksandra Batycka-Baran, Maria Paprocka, Wojciech Baran, Jacek Cezary Szepietowski. Decreased Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells (CD133+/KDR+) in Patients with Psoriatic Arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2016, 23; 96: 754-757.

**IF: 3.638**

**Pkt. MNiSW/KBN: 40.000**

- 4) Aleksandra Batycka-Baran, Petra Besgen, Ronald Wolf, Jacek C. Szepietowski, Joerg C. Prinz.: The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis  
*J.Photochem.Photobiol.B-Biol.* 2016, 161; 396-401.

**IF: 3.035**

**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

- 5) Aleksandra Batycka-Baran, Michael Flaig, Sonja Molin, Thomas Ruzicka, Joerg C. Prinz.: Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment  
*Expert Opin.Drug Saf.* 2012, 11; 6: 911-921.

**IF: 2.621**

**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

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

## **Wstęp**

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry o podłożu immunologicznym (immune-mediated inflammatory disease, IMIDs). Choroba dotyczy około 1-3% populacji na całym świecie. U około 5-30% pacjentów proces chorobowy obejmuje stawy. Ponadto, przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują, że reakcja zapalna w przebiegu łuszczycy nie jest ograniczona jedynie do skóry i stawów, ale ma charakter ogólnoustrojowy. Łuszczyca spełnia kryteria przewlekłej systemowej choroby zapalnej (chronic inflammatory systemic disease, CISD), takie jak: obecność podwyższonych parametrów zapalnych, sekrecja cytokin prozapalnych, wtórne zajęcie narządów wewnętrznych oraz zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Liczne badania epidemiologiczne wykazały większą częstość występowania chorób takich jak: cukrzyca typu II, dyslipidemia, nadciśnienia tętnicze, otyłość, zespół metaboliczny i zapalne choroby jelit u pacjentów chorujących na łuszczycę. Ponadto wykazano częstsze występowanie miażdżycy naczyń krwionośnych oraz chorób układu krążenia, takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał serca u chorych na łuszczycę, szczególnie na jej ciężką postać. Istnieją doniesienia o pewnych wspólnych szlakach patogenetycznych tych chorób, związanych z systemowym uwalnianiem cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8. U pacjentów z łuszczycą stwierdzono także podwyższony podstawowy poziom białka C-reaktywnego (CRP), fibrynogenu i odczynu Biernackiego. Jednakże mechanizmy immunologiczne leżące u podstawy patogenezy łuszczycy i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w jej przebiegu nie zostały do końca zbadane.

## **Cel badań**

Celem podstawowym prezentowanego cyklu habilitacyjnego jest poszerzenie wiedzy na temat patogenezy łuszczycy ze szczególnym uwzględnieniem aspektów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Cykl habilitacyjny ma pięć celów szczegółowych i związanych z nimi tematów badań, z których każdy jest podstawą jednego z artykułów, tworzących cykl:

1. Analiza roli wybranych wielofunkcyjnych białek przeciwdrobnoustrojowych w patogenezie łuszczycy.
2. Ocena roli wybranych białek przeciwdrobnoustrojowych jako mediatorów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych na łuszczycę.
3. Określenie wpływu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na poziom krążących komórek progenitorowych śródbłonna i związane z tym ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.
4. Ocena wpływu fototerapii na ogólnoustrojową reakcję zapalną w aspekcie produkcji wybranych cytokin pro- i anty-zapalnych przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej.
5. Ocena patomechanizmu mediowanej immunologicznie reakcji zapalnej będącej podłożem odczynów w miejscu iniekcji u chorych na łuszczycę leczonych etanerceptem oraz stworzenie rekomendacji dotyczących postępowania w przypadku takich odczynów.

## **Wyniki i omówienie badań**

Ad 1. (artykuł nr 1 cyklu)

Etiopatogeneza łuszczycy jest złożona, wieloczynnikowa i pomimo prowadzonych wielu badań pozostaje wciąż niezupełnie wyjaśniona. Łuszczycę zaliczana jest obecnie do przewlekłych chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w której istotną rolę odgrywają limfocyty Th1 i Th17 oraz produkowane przez nie cytokiny prozapalne. Ostatnio w patogenezie łuszczycy podkreśla się istotne znaczenie zaburzeń mechanizmów pierwotnej odpowiedzi immunologicznej.

W artykule opisany został aktualny stan wiedzy i wyniki badań dotyczące roli wybranych białek przeciwdrobnoustrojowych z rodziny defensyn, białek S100 i katelicydyny w patogenezie łuszczycy. Białka przeciwdrobnoustrojowe stanowią system efektorowy pierwotnego układu immunologicznego. Cząsteczki te, o zróżnicowanej strukturze, produkowane w sposób konstytutywny lub indukowany, tworzą pierwszą linię obrony przed czynnikami środowiska zewnętrznego, takimi jak: uraz, czy infekcja. Białka przeciwdrobnoustrojowe nie mają zdolności swoistego rozpoznawania antygenów, a za ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe odpowiada dodatni ładunek i hydrofobowa struktura. W ostatnich latach odkryto nowe funkcje niektórych z tych białek, znacznie wykraczające

poza ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Wykazano, że cząsteczki te mają zdolność regulacji odpowiedzi immunologicznej, mogą wywierać działanie prozapalne, chemotaktyczne, angiogenne oraz regulować proliferację i różnicowanie komórek.

Wykazano istotną rolę niektórych wielofunkcyjnych białek przeciwdrobnoustrojowych, takich jak katelicydyna, defensyny i białka S100 w rozwoju zmian łuszcycowych. W ostatnich latach podkreśla się istotną rolę katelicydyny (LL-37) w patogenezie łuszczyca. Zwiększoną ekspresję LL-37 wykazano w zmienionej łuszcycowo skórze. LL-37 pełni funkcję immunomodulującą. Tworząc kompleksy z DNA i RNA gospodarza, LL-37 aktywuje plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (pDC) do produkcji INF- $\gamma$ . Uważa się, że zjawisko to odgrywa istotną rolę w inicjacji procesu autozapalnego mediowanego przez limfocyty Th1 i Th17 w łuszczyca. Ponadto LL-37 pełni funkcję chemotaktyczną dla leukocytów oraz proangiogenne. Stwierdzono również zwiększoną ekspresję defensyn: ludzkiej  $\beta$ -defensyny-2 i -3 (human  $\beta$ -defensin-2 and -3, HBD2 and -3) w zmianach łuszcycowych. Wykazano, że białka te stymulują keratynocyty do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych oraz mają właściwości chemotaktyczne dla leukocytów.

Białka S100, stanowią rodzinę niskocząsteczkowych białek (9-13kDa), które charakteryzują się obecnością dwóch motywów strukturalnych typu dłoni-EF, wiążących jony wapnia. Występują one wyłącznie u kręgowców. Dotychczas zidentyfikowano ponad 20 typów białek S100, z których większość kodowana jest przez kompleks różnicowania naskórkowego na chromosomie 1. Pomimo podobnej budowy, białka S100 są zróżnicowane pod względem ekspresji i funkcji. Spośród białek S100, S100A7 (psoriazyna), S100A8 (kalgranulina A), S100A9 (kalgranulina B) i S100A15 (koebneryzyna) wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe skierowane przeciwko różnym szczepom bakterii. Ponadto w ostatnich latach opisano istotną rolę tych białek w patogenezie przewlekłych schorzeń zapalnych uwarunkowanych immunologicznie. S100A7, S100A8, S100A9, S100A15 zostały zidentyfikowane, jako endogenne wzorce molekularne związane z niebezpieczeństwem (danger associated molecular patterns, DAMPs). Cząsteczki te, indukowane przez czynniki mechaniczne, uraz lub bakterie aktywują mechanizmy immunologiczne prowadzące do rozwoju reakcji zapalnej, dlatego określane są również mianem cząsteczek alarmujących. Białka te regulują również proliferację i różnicowanie keratynocytów.

Psoriazyna (S100A7) i koebneryzyna (S100A15), nad którymi skupiam się w moich dalszych pracach badawczych, zostały zidentyfikowane w zmianach łuszcycowych, ze względu na ich zwiększoną ekspresję. Białka te są kodowane przez kompleks różnicowania

naskórkowego na chromosomie 1, opisanego jako jedno z miejsc genetycznej podatności na łuszczycę (psoriasis susceptibility locus 4, PSOR4). Ponadto koebneryzyna występuje w postaci dwóch transkryptów (S100A15-S i S100A15-L), kodujących ten sam produkt białkowy, ale podlegających odmiennej regulacji. Pomimo dużej homologii strukturalnej, psoriazyna i koebneryzyna wykazują zróżnicowanie pod względem ekspresji i funkcji. Białka te występują w keratynocytach ponadpodstawnych warstw naskórka. Ponadto ekspresję koebneryzyny wykazano w naskórku w: keratynocytach warstwy podstawnej, melanocytach i komórkach Langerhansa oraz w skórze właściwej w: fibroblastach, komórkach dendrytycznych oraz komórkach śródbłona naczyniowego. Oba białka mają właściwości chemotaktyczne dla leukocytów, łącząc mechanizmy wrodzonego i nabytego układu immunologicznego. Brałam udział w badaniach dotyczących roli psoriazyny i koebneryzyny w patogenezie łuszczycy oraz ich regulacji przez cytokiny prozapalne produkowane przez limfocyty Th1, Th17 i Th22. Jestem autorką cytowanego w powyższej pracy poglądowej artykułu „Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis” opublikowanego w *Journal of Investigative Dermatology* (IF=6,193, MNiSW=50,00). W pracy tej wykazaliśmy, że psoriazyna i koebneryzyna działają jako cząsteczki alarmujące poprzez stymulację keratynocytów do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych: TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, które odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy. Ponadto wykazaliśmy, że supernatant limfocytów T izolowanych od osób chorujących na łuszczycę oraz cytokiny prozapalne: IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-22, o kluczowym znaczeniu w patogenezie łuszczycy zwiększają ekspresję tych białek w keratynocytach. Skuteczne leczenie analogiem witaminy D, kalycpatriolem stosowanym miejscowo u pacjentów z łuszczycą spowodowało zmniejszenie ekspresji psoriazyny i koebneryzyny w zmianach skórnych. Podsumowując praca ta wskazuje na istotne znaczenie zwiększonej ekspresji niektórych, wielofunkcyjnych białek przeciwdrobnoustrojowych w patogenezie łuszczycy.

Ad 2. (artykuł nr 2 cyklu)

Łuszczycza jest uważana obecnie za przewlekłą ogólnoustrojową chorobę zapalną o podłożu immunologicznym. Założeniem pracy było zbadanie czy wybrane wielofunkcyjne białka przeciwdrobnoustrojowe z rodziny S100: psoriazyna (S100A7) i koebneryzyna (S100A15) są mediatorami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy. Cele szczegółowe pracy stanowiły: ocena profilu ekspresji psoriazyny i koebneryzyny w leukocytach krwi



obwodowej osób zdrowych; ocena produkcji psoriazyny i koebneryzyny przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), stanowiące frakcję krążących limfocytów i monocytów u pacjentów z łuszczycą zwykłą w porównaniu do grupy kontrolnej; ocena wpływu leczenia łuszczycy na produkcję tych białek przez PBMCs; ocena właściwości prozapalnych psoriazyny i koebneryzyny, jako mediatorów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.

Praca została wykonana za pomocą nowoczesnych, komplementarnych metod badawczych, takich jak: ilościowa łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) z zastosowaniem systemu SYBR green LightCycler 2.0 (Roche); immunoblot z odczytem z zastosowaniem chemiluminescencji oraz metoda cytometrycznych macierzy kulkowych (cytometric bead array, CBA), polegająca na pomiarze stężenia cytokin w supernatancie hodowli, z wykorzystaniem kulek cytometrycznych opłaszczonych specyficznymi przeciwciałami oraz przeciwciał detektorowych sprzężonych z fluorochromem.

W badaniu tym po raz pierwszy, wykorzystując metodę qRT-PCR oraz immunoblot wykazałam zróżnicowaną ekspresję psoriazyny i koebneryzyny w limfocytach, monocytach, neutrofilach krwi obwodowej osób zdrowych. W dalszym etapie, z zastosowaniem metody qRT-PCR i immunoblot, wykazałam zwiększoną ekspresję psoriazyny i koebneryzyny w PBMCs u osób chorujących na łuszczycę zwykłą (n=14) w odniesieniu do grupy kontrolnej (n=12), dobranej pod względem płci i wieku. Nasilenie i rozległość zmian skórnych, mierzone wskaźnikiem PASI (Psoriasis Area and Severity Index), w badanej grupie chorych wynosiło od 7,5 do 31,2. Średnia wartość wskaźnika PASI dla całej grupy wyniosła  $14,6 \pm 6,62$ . Ekspresja psoriazyny i koebneryzyny w PBMCs nie korelowała z nasileniem zmian skórnych. Kolejny etap badania objął pacjentów z łuszczycą zwykłą (n=10) leczonych metodą fototerapii wąskozakresowej UVB 311 nm (narrowband-UVB, NB-UVB). W pracy wykazałam, że skuteczne leczenie zmian łuszczycowych, wyrażone istotną redukcją wskaźnika PASI ( $p < 0,0001$ ), powoduje spadek ekspresji tych białek w PBMCs. Ponadto spadek ekspresji koebneryzyny w PBMCs korelował z redukcją zmian skórnych, wyrażoną zmniejszeniem współczynnika PASI.

Wyniki powyższych badań mogą wskazywać na znaczenie psoriazyny i koebneryzyny, jako mediatorów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy. W celu zbadania właściwości prozapalnych psoriazyny i koebneryzyny, PBMCs stymulowane były rekombinowanymi, ludzkimi białkami S100A7 (recombinant human, rhS100A7) i S100A15

(rhS100A15). Ekspresja cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-4, IL-5 badana była metodą RT-PCR i CBA w supernatancie hodowli. Wykazano, że S100A7 i S100A15 działają jako cząsteczki alarmujące, stymulując PBMCs do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych: TNF-  $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ . Cytokiny te odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy oraz chorób jej towarzyszących takich jak; choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, dyslipidemia i zespół metaboliczny. TNF- $\alpha$  pełni kluczową rolę w patogenezie łuszczycy, na co wskazuje m.in skuteczność inhibitorów TNF-  $\alpha$  w leczeniu tej choroby. TNF-  $\alpha$  jest cytokiną prozapalną o plejotropowym działaniu. Stymuluje on komórki układu immunologicznego do produkcji licznych mediatorów prozapalnych oraz uczestniczy w powstawaniu dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. IL-6 pobudza różnicowanie się naiwnych limfocytów T CD4+ w kierunku limfocytów Th17, produkujących IL-17A. Ponadto sprzyja powstawaniu oporności na insulinę oraz rozwojowi miażdżycy naczyń. Istotną rolę IL-1 $\beta$  wykazano w rozwoju oporności na insulinę i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. IL-8 sprzyja rozwojowi reakcji zapalnej, jako czynnik chemotaktyczny dla limfocytów T i neutrofilii. Psoriazyna i koebneryzyna nie miały natomiast bezpośredniego wpływu na produkcję IL-17A oraz IL-4 i IL-5.

Przeprowadzone badania wskazują na istotną rolę psoriazyny i koebneryzyny w rozwoju systemowej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy oraz chorób jej towarzyszących. Badania nad znaczeniem psoriazyny i koebneryzyny, jako mediatorów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy są nowatorskie. W dostępnej literaturze nie ma doniesień dotyczących badanego przeze mnie zagadnienia. Badania te mogą przyczynić się do stworzenia nowych strategii terapeutycznych. S100A15 i S100A7, odgrywające istotną rolę na wielu etapach patogenyzy łuszczycy, mogą stanowić potencjalny, interesujący cel terapeutyczny.

Ad 3. (artykuł nr 3 cyklu)

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) występuje u około 10-30% pacjentów z łuszczycą. ŁZS jest przewlekłą chorobą zapalną stawów, zaliczaną do seronegatywnych spondyloartropatii, charakteryzującą się współwystępowaniem łuszczycy zwykłej i zapalenia stawów. Do ŁZS dochodzi zwykle po kilku latach od pojawienia się zmian skórnych, rzadziej zmiany stawowe pojawiają się jako pierwsza lub jedyna manifestacja choroby (w około 5-10%). Postać obwodowa ŁZS występuje u około 95% chorych. Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę śmiertelności chorych na łuszczycę zwykłą i ŁZS.

Ponadto badania wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów chorujących na ŁZS w porównaniu do osób cierpiących na łuszczycę zwykłą. Postuluje się, że przyczyną takiego stanu może być bardziej nasilony ogólnoustrojowy proces zapalny w przebiegu ŁZS. Jednakże dokładny patomechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. Zgodnie z koncepcją marszu łuszczycowego, ogólnoustrojowy proces zapalny prowadzi do dysfunkcji śródbłonka naczyniowego, odgrywającej kluczową rolę w rozwoju zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy poziomem CRP, a nasileniem procesu łuszczycowego.

Prowadzone od drugiej połowy lat 90 badania ujawniły obecność w organizmie osób dorosłych krążących komórek progenitorowych śródbłonka (circulating endothelial progenitor cells, CEPCs). CEPCs stanowią populację komórek pochodzących ze szpiku kostnego, zdolnych do proliferacji i różnicowania się w kierunku dojrzałych komórek śródbłonka. Komórki te odgrywają istotną rolę w naprawie uszkodzeń oraz utrzymaniu integralności śródbłonka naczyniowego. Uczestniczą one również w powstawaniu nowych naczyń krwionośnych tzw. zjawisku postnatalnej waskulogenezy. Zmniejszona liczba CEPCs przyczynia się do dysfunkcji i uszkodzenia śródbłonka naczyniowego i rozwoju miażdżycy. Postuluje się, że obniżona liczba tych komórek jest biomarkerem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) posiada właściwości proangiogenne, wpływa również na mobilizację CEPCs ze szpiku oraz na migrację tych komórek do miejsc uszkodzenia śródbłonka lub tworzenia nowych naczyń krwionośnych.

Celem pracy była ocena liczby CEPCs u pacjentów chorujących na ŁZS w odniesieniu do grupy kontrolnej. Praca badawcza objęła 24 osoby z ŁZS oraz 26 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną, dobranych pod względem płci i wieku. Grupa chorych i grupa kontrolna nie różniły się pod względem częstości występowania ocenianych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, palenie papierosów. ŁZS rozpoznawane było na podstawie kryteriów CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) przez dermatologa. Ponadto rozpoznanie ŁZS potwierdzone było przez konsultującego reumatologa. U wszystkich chorych stwierdzono postać obwodową ŁZS, asymetryczne zapalenie kilku stawów lub symetryczne zapalenie wielu stawów, według klasyfikacji Molla i Wrighta. Nasilenie zapalenia stawów oceniane było za pomocą wskaźnika DAS28 (Disease Activity Score 28). U wszystkich chorych występowały również zmiany skórne, których nasilenie i rozległość oceniana była za pomocą wskaźnika PASI.

Średnia wartość wskaźnika DAS28 wyniosła  $4,07 \pm 1,2$ , wskaźnika PASI  $14,77 \pm 6,7$ . Liczba CEPCs oceniana była w krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej z zastosowaniem odpowiednich, przeciwciał monoklonalnych. CEPCs identyfikowane były jako komórki małe (5-20 um) wykazujące ekspresję antygenów powierzchniowych CD133 i KDR (VEGFR-2) (CD133+/KDR+). Wykazano, że subpopulacja CEPCs o fenotypie CD133+/KDR+ w znacznym stopniu uczestniczy w naprawie uszkodzeń śródbłonka naczyniowego i posiada właściwości wazoregeneracyjne. Poziom VEGF w osoczu oceniany był za pomocą komercyjnie dostępnych kitów ELISA.

Badanie wykazało istotnie statystycznie mniejszą liczbę CEPCs u pacjentów chorujących na ŁZS ( $295.9 \pm 228$  komórek/ml) w porównaniu do grupy kontrolnej ( $687.7 \pm 361$  komórek/ml) ( $p < 0.0001$ ). Liczba CEPCs korelowała ujemnie z nasileniem choroby – zarówno z nasileniem i rozległością zmian skórnych, jak i nasileniem procesu zapalnego stawów. W pracy wykazano również odwrotną korelację liczby CEPCs z poziomem białka CRP. Ponadto wyniki badań zostały porównane z wcześniej opublikowanymi wynikami badań dotyczącymi liczby tych komórek u pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą ( $n=63$ ). Liczba CEPCs była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów chorujących na ŁZS w porównaniu do liczby tych komórek u chorych na łuszczycę zwykłą ( $p=0,042$ ). Poziom VEGF był istotnie statystycznie wyższy u chorych na ŁZS w odniesieniu do grupy kontrolnej ( $p=0,044$ ). Nie wykazałam natomiast korelacji poziomu VEGF z liczbą CEPCs.

Zmniejszona liczba CEPCs u chorych na ŁZS może uczestniczyć w rozwoju miażdżycy naczyń i wpływać na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Korelacja liczby CEPCs z nasileniem procesu chorobowego, może ponadto wskazywać na niekorzystny wpływ czynników związanych z łuszczycą na liczbę tych komórek. Wydaje się, że liczne mediatory prozapalne, uwalniane w przebiegu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy mogą w niekorzystny sposób wpływać na liczbę CEPCs. W literaturze istnieją prace wskazujące na niekorzystny wpływ m.in. białka CRP oraz TNF- $\alpha$  na liczbę tych komórek. Zmniejszona liczba CEPCs może również wynikać z udziału tych komórek w powstawaniu nowych naczyń krwionośnych w obrębie zmian skórnych lub zmienionych zapalnie stawów. Jednakże potrzebne są dalsze badania, aby uwodnić tę hipotezę.

Przedstawione badanie jest nowatorskie. Dotychczas w dostępnej literaturze ukazała się jedynie jedna publikacja dotycząca liczby CEPCs u pacjentów chorujących na ŁZS. Ablin i wsp. nie wykazali istotnych różnic pomiędzy liczbą CEPCs u pacjentów chorujących

na łuszczycę zwykłą (n=9), ŁZS (n=22) i grupą kontrolną (n=16). W pracy tej CEPCs oznaczane były jako komórki CD133+/CD34+ i CD34+/KDR+ we frakcji PBMCs za pomocą cytometrii przepływowej. Należy zaznaczyć, że liczba CEPCs u chorych z ŁZS była niższa niż w grupie kontrolnej, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie. Zastosowanie odmiennych protokołów badawczych i oznaczanie innych subpopulacji CEPCs, za pomocą odmiennych markerów powierzchniowych mogło wpłynąć na wyniki badań. Należy również zaznaczyć, że osoby z grupy kontrolnej częściej paliły papierosy, niż osoby chorujące na łuszczycę, a różnica ta była istotna statystycznie. W literaturze istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie palenie papierosów na liczbę CEPCs. Wykazano, że osoby palące papierosy mają istotnie statystycznie mniejszą liczbę CEPCs niż osoby niepalące. Ponadto w grupie chorych z ŁZS, część pacjentów (n=12) leczona była w przeszłości inhibitorami TNF- $\alpha$ , nie określono czasu jaki upłynął pomiędzy zakończeniem terapii a rozpoczęciem badania. W 2015 roku Hayek i wsp. wykazali istotnie statystycznie mniejszą liczbę CEPCs (identyfikowanych jako komórki CD34+/CD133+/KDR+ oraz CD34+/KDR+) u pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą w odniesieniu do grupy kontrolnej, co potwierdziło nasze wcześniejsze doniesienia. Ponadto badacze wykazali wzrost liczby CEPCs w grupie chorych po leczeniu inhibitorem TNF- $\alpha$  - etanerceptem.

Prezentowana praca może wskazywać na patomechanizm łączący ogólnoustrojowy proces zapalny z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów z ŁZS.

Ad 4. (artykuł nr 4 cyklu)

Łuszczycyca jest obecnie uważana za ogólnoustrojową chorobę zapalną, związaną ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych takich jak: cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny. Stwierdzono wspólne szlaki patogenetyczne pomiędzy tymi chorobami, a łuszczycą, związane z produkcją i uwalnianiem cytokin prozapalnych. Ponieważ łuszczycyca uważana jest za ogólnoustrojową chorobę zapalną, wydaje się, że stosowane metody terapeutyczne powinny działać nie tylko na zmiany skórne, ale również na ogólnoustrojowy proces zapalny i produkcję mediatorów prozapalnych na obwodzie.

Fototerapia wąskozakresowa UVB 311 nm (narrowband-UVB, NB-UVB) oraz PUVA (fotochemioterapia), łącząca miejscową lub systemową aplikacje psoralenu i promieniowanie UVA 340-400 nm są powszechnie stosowanymi metodami terapeutycznymi w leczeniu

łuszczycy. Zaleca się ich stosowanie w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz łagodnej w przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego. Bezpośredni efekt NB-UVB dotyczy naskórka oraz górnych warstw skóry właściwej. Wykazano, że NB-UVB powoduje zmniejszenie liczby komórek Langerhansa i komórek dendrytycznych oraz hamuje szlaki prozapalne związane limfocytami Th1 i Th17 i produkowanymi przez nie cytokinami prozapalnymi, m.in. IL-17A i TNF $\alpha$  w zmianach skórnych. PUVA oddziałują również na głębsze warstwy skóry właściwej. Zmniejsza produkcję cytokin prozapalnych, takich jak: IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  oraz hamuje szlaki patogenetyczne związane z limfocytami Th1 i Th17 w zmianach skórnych. Istnieją doniesienia dotyczące systemowego działania fototerapii, ale dokładny mechanizm jej wpływu na ogólnoustrojową reakcję zapalną w łuszczycy nie został dotychczas zbadany. W literaturze istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące wpływu fototerapii na poziom wybranych cytokin prozapalnych, takich jak: IL-17, IL-22, IL-23, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-31 w surowicy. Surowiczy poziom cytokin prozapalnych może jednak wynikać zarówno z ich produkcji w zmienionej łuszczycowo skórze, jak i przez krążące komórki układu immunologicznego.

Celem pracy było zbadanie regulacji ekspresji cytokin pro- i anty- zapalnych, odgrywających istotną rolę w patogenezie łuszczycy i chorób jej towarzyszących w PBMCs u pacjentów chorujących na łuszczycę. Grupa badana stanowiła 17 pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą, w wieku od 24 do 72 lat leczonych NB-UVB oraz 8 pacjentów, w wieku od 22 do 61 lat leczonych metodą kąpielową PUVA (Bath-PUVA). Nasilenie zmian skórnych oceniane było za pomocą wskaźnika PASI. Średnia wartość wskaźnika PASI w grupie pacjentów leczonych NB-UVB wyniosła  $12,6 \pm 2,9$ , w grupie leczonej metodą Bath-PUVA  $16,5 \pm 6,6$ . Większość pacjentów, 82,3% w grupie leczonej NB-UVB i 100% w grupie leczonej Bath-PUVA, cierpiała na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy zwykłej (PASI > 10), Pacjenci byli poddawani zabiegom fototerapii 3-4 razy w tygodniu przez około 5-6 tygodni. Łączna liczba naświetlań wynosiła około 16-20 razy. U wszystkich badanych fototerapia spowodowała znaczącą redukcję zmian skórnych wyrażoną zmniejszeniem współczynnika PASI ( $p < 0,001$ ). Wszyscy pacjenci osiągnęli PASI 50. Od każdego z badanych zostało pobrane 15 ml krwi obwodowej przed i po zakończeniu terapii, celem izolacji komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs). Kolejnym etapem była izolacja RNA z PBMCs i odwrotna transkrypcją na komplementarne DNA (cDNA). Ekspresja cytokin prozapalnych: IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  oraz IL-10 oceniana była metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z

analizą w czasie rzeczywistym (quantitative real-time polimerase chain reaction, qRT-PCR). Do obliczeń statystycznych zastosowano test par Wilcoxon.

Wykazałam, że fototerapia NB-UVB spowodowała znaczące zmniejszenie ekspresji: IL-17A, TNF- $\alpha$  i IL-6 w PBMCs u osób chorujących na łuszczycę, z największym wpływem na ekspresję IL-17A ( $p=0,0031$ ,  $p=0,42$  i  $0,0196$ , odpowiednio). Metoda Bath-PUVA spowodowała znaczące zmniejszenie ekspresji: TNF $\alpha$  i IL-6 (odpowiednio  $p=0,031$  i  $p=0,035$ ). Ponadto w przypadku metody Bath-PUVA obserwowaliśmy również trend w kierunku zmniejszenia ekspresji IL-1 $\beta$  oraz zwiększenia ekspresji IL-10, jednakże bez istotności statystycznej, na co mogła wpłynąć stosunkowo niewielka liczebność w tej grupie. Wykazaliśmy dodatnią korelację pomiędzy zmniejszeniem ekspresji IL-6, a redukcją zmian skórnych, wyrażoną zmniejszeniem współczynnika PASI w grupie chorych leczonych NB-UVB. Nie zaobserwowaliśmy innych zależności pomiędzy ekspresją badanych cytokin, a nasileniem zmian skórnych. IL-17A i TNF- $\alpha$  odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy i chorób sercowo-naczyniowych. IL-6 uczestniczy w rozwoju zaburzeń metabolicznych, m.in. oporności na insulinę i dyslipidemii. IL-10 hamuje Th1-zależną reakcję zapalną oraz wykazuje właściwości kardioprotekcyjne. Badanie wykazało, że metoda fototerapii wpływa na regulację ekspresji cytokin prozapalnych w PBMCs. Przypuszczamy, że mechanizm tego działania może wynikać z pośredniego zmniejszenia aktywacji krążących leukocytów. Wykazano, że fototerapia, zarówno NB-UVB jak i Bath-PUVA zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych skóry oraz zmniejsza uwalnianie mediatorów prozapalnych ze zmian skórnych.

Przedstawiona praca badawcza ma charakter nowatorski. Dotychczas nie została zbadana regulacja ekspresji cytokin prozapalnych: IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  oraz IL-10 w PBMCs przez fototerapię, bez uprzedniej aktywacji tych komórek *in vitro* u osób chorujących na łuszczycę. Wcześniejsze, nieliczne badania dotyczyły również mniejszej grupy pacjentów. Wydaje się, że pomiar ekspresji cytokin prozapalnych w niestymulowanych *in vitro* PBMCs, świeżo izolowanych z krwi obwodowej lepiej odzwierciedla warunki *in vivo*. Praca ta może mieć duże znaczenie praktyczne. Dokładniejsze poznanie mechanizmu działania fototerapii, pozwala na łączenie jej z innymi metodami terapeutycznymi. Niedawno ukazała się publikacja wykazująca skuteczność połączenia inhibitora TNF- $\alpha$  – etanerceptu i fototerapii NB-UVB, co może wynikać z wpływu NB-UVB na zmniejszenie ekspresji IL-17A zarówno w skórze, jak i w PBMCs.

## Ad 5. (artykuł nr 5 cyklu)

Leki biologiczne stanowią nową opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy. Podawane systemowo, blokują określone cytokiny prozapalne i związane z nimi szlaki patogenetyczne. Etanercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, powstałym z połączenia rozpuszczalnego receptora dla TNF- $\alpha$  oraz fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Podawany podskórnie, blokuje biologiczną aktywność TNF- $\alpha$  oraz ludzkiej limfotoksyny  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Odczyny w miejscu iniekcji (injection site reactions, ISRs), obok infekcji są najczęstszym działaniem niepożądanym terapii etanerceptem i innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy. Uważa się, że większość odczynów w miejscu iniekcji, o nasileniu łagodnym, pojawiających się po kilku godzinach i ustępujących samoistnie wynika z podrażnienia (niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry). Jednak niektórych z odczynów w miejscu iniekcji nie można wytłumaczyć za pomocą mechanizmu niealergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Wydaje się, że są one wynikiem reakcji zapalnej uwarunkowanej immunologicznie, której mechanizm nie został bliżej poznany.

Celem pracy była ocena mechanizmu reakcji zapalnej będącej podłożem odczynów w miejscu iniekcji u chorych na łuszczycę zwykłą leczonych etanerceptem. Pierwsza część pracy dotyczy analizy klinicznej i laboratoryjnej dwóch typów odczynów spowodowanych iniekcjami etanerceptu u chorych na łuszczycę. Ponadto dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa dotyczącego odczynów w miejscu iniekcji podczas terapii etanerceptem. W pracy zostały przedstawione również rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku pojawienia się odczynów w miejscu iniekcji w przebiegu leczenia biologicznego. Przypadek 1: 56-letnia pacjentka, chorująca od około 50 lat na łuszczycę zwykłą, rozpoczęła terapię etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu. Około 20-24 godziny po 4 iniekcji leku w okolicę podbrzusza, w miejscu iniekcji pojawiła się zmiana rumieniowo-obrzękowa o średnicy 6 cm. Ponadto po 12 godzinach od wystąpienia pierwszej zmiany skórnej, podobne zmiany rumieniowo-obrzękowe pojawiły się w miejscu drugiej i trzeciej iniekcji leku, a po 48 godzinach w miejscu pierwszej. Wykonany skórny test punktowy z etanerceptem był ujemny. Natomiast w teście śródskórnym z lekiem, u pacjentki po kilkunastu godzinach pojawiła się zmiana rumieniowo-obrzękowa, przypominająca poprzednie odczyny. Badanie histologiczne biopsji pobranej z tej zmiany wykazało okołonaczyniowy naciek z neutrofilii. Od pacjentki pobrana została krew obwodowa. Badanie metodą podwójnej dyfuzji na płytkach agarowych



wykazało obecność pierścieni precypitacyjnych, wskazujących na obecność przeciwciał przeciw etanerceptowi w surowicy pacjentki. Terapia etanerceptem została przerwana, zmiany skórne ustąpiły po kilkunastu dniach aplikacji miejscowych steroidów. Przypadek 2: 60-letni mężczyzna leczony etanerceptem 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu, ponownie, po 4 latach przerwy. Po 16 iniekcji leku, w ciągu godziny, w miejscu iniekcji pojawił się bąbel pokrzywkowy o średnicy 1,5 cm. Zmiana ustąpiła po kilku godzinach. Pacjent kontynuował terapię, jednak podobne morfologicznie, bardziej intensywne zmiany pojawiały się po następnych iniekcjach leku. Skórny test punktowy z etanerceptem był ujemny. Natomiast w teście śródskórnym z lekiem, po kilku minutach pojawił się bąbel pokrzywkowy. U chorego terapia etanerceptem została przerwana ze względu na niebezpieczeństwo anafilaksji. Badanie metodą podwójnej dyfuzji na płytkach agarowych wykazało pierścienie precypitacyjne, wskazujące na obecność przeciwciał przeciw etanerceptowi w surowicy pacjenta. U obu pacjentów testy punktowe ze standardowymi alergenami oraz lateksem były ujemne. Na podstawie analizy klinicznej - czasu powstania i morfologii zmian skórnych oraz wykonanych badań dodatkowych, w pracy zostały omówione potencjalne mechanizmy immunologiczne, które mogą być przyczyną wyżej opisanych odczynów. W pierwszym przypadku, za powstanie odczynu w miejscu iniekcji z towarzyszącymi odczynami w miejscu poprzednich iniekcji, tzw. zjawiska typu „recall”, może odpowiadać miejscowa reakcja Arthusa (typ III wg. klasyfikacji Gella i Coombsa). Ponieważ TNF- $\alpha$  odgrywa istotną rolę w zjawisku Arthusa, intensywność reakcji mogła zostać zmniejszona lub ulec modyfikacji poprzez działanie etanerceptu. W drugim przypadku, najbardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm typu I wg. klasyfikacji Gella i Coombsa. Praca ta ma ważne znaczenie kliniczne, z uwagi na zawarte w niej zalecenia dotyczące postępowania w przypadku pojawienia się odczynów w miejscu iniekcji u chorych na łuszczycę leczonych etanerceptem.

## **Podsumowanie i wnioski**

Łuszczycyca jest jedną z najczęstszych chorób skóry, która występuje u około 1-3% populacji ogólnej. W Polsce dotyczy ona około 1 miliona osób. Wykazano, że łuszczycyca znacząco obniża jakość życia pacjentów, w niekorzystny sposób wpływając na jego aspekt socjalny i zawodowy oraz powodując poczucie stygmatyzacji. Pomimo prowadzonych wielu badań, etiopatogeneza łuszczycy jest wciąż nie do końca poznana. W ostatnich latach podkreśla się znaczenie zaburzeń mechanizmów pierwotnej odpowiedzi immunologicznej w patogenezie łuszczycy. Pierwszy artykuł cyklu stanowi podsumowanie badań (w tym badań

własnych) dotyczących roli wybranych, wielofunkcyjnych białek przeciwdrobnoustrojowych w patogenezie łuszczycy. Białka przeciwdrobnoustrojowe, stanowią system efektorowy pierwotnego układu immunologicznego, tworząc pierwszą linię obrony przed czynnikami środowiska zewnętrznego. Praca ta ma ważne znaczenie poznawcze, ponieważ jest podsumowaniem dotychczasowego stanu wiedzy, wskazuje również na nowe kierunki badań nad patogenezą łuszczycy oraz ewentualne nowe możliwości terapeutyczne.

W ostatnich latach zmieniło się spojrzenie na łuszczycę. Wiele badań wskazuje, że łuszczycyca jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną związaną ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych. Jednakże patomechanizm ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych na łuszczycę nie został dokładnie poznany. Kolejna praca z prezentowanego cyklu wskazuje na rolę wielofunkcyjnych białek przeciwdrobnoustrojowych - psoriazyny i koebneryzyny w rozwoju systemowej reakcji zapalnej w łuszczycy. Psoriazyna i koebneryzyna, działając jako cząsteczki alarmujące, stymulują komórki układu immunologicznego do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, odgrywających istotną rolę w patogenezie łuszczycy i chorób jej towarzyszących, takich jak: choroby sercowo-naczyniowe i zaburzenia metaboliczne. Badania nad znaczeniem psoriazyny i koebneryzyny, jako mediatorów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy są nowatorskie i mogą przyczynić się do stworzenia nowych strategii terapeutycznych w przyszłości.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów, która występuje u około 10-30% pacjentów z łuszczycą. Badania wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów chorujących na ŁZS, jednakże patomechanizm tego zjawiska nie został dokładnie poznany. Zgodnie z koncepcją marszu łuszczycowego, ogólnoustrojowy proces zapalny jest przyczyną dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, która odgrywa istotną rolę w rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Kolejna praca z cyklu wskazuje na zmniejszoną liczbę krążących progenitorowych komórek śródbłonna (CEPCs) u pacjentów chorujących na ŁZS. CEPCs odgrywają istotną rolę w naprawie uszkodzeń oraz utrzymaniu integralności śródbłonna naczyniowego. Zmniejszona liczba CEPCs przyczynia się do dysfunkcji i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego oraz rozwoju miażdżycy. Postuluje się, że obniżona liczba tych komórek jest biomarkerem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazane w pracy zależności pomiędzy liczbą CEPCs, a nasileniem procesu chorobowego i poziomem CRP, mogą wskazywać na wpływ przewlekłego procesu zapalnego w ŁZS na liczbę tych komórek. Prezentowana praca

wskazuje na możliwy patomechanizm łączący ogólnoustrojowy proces zapalny z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych na ŁZS. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem różnych subpopulacji CEPCs do celów terapeutycznych. Wykazana w mojej pracy badawczej zmniejszona liczba CEPCs u pacjentów z ŁZS wskazuje na możliwość ewentualnego zastosowania nowych rozwiązań terapeutycznych w przyszłości, celem zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych.

Pomimo wprowadzenia leków biologicznych do leczenia łuszczycy, fototerapia wciąż pozostaje często stosowaną opcją terapeutyczną w leczeniu tej dermatozy. Wpływ fototerapii na ogólnoustrojowy proces zapalny nie został jednak dotychczas dokładnie zbadany. Następną pracą z prezentowanego cyklu publikacji ukazującą regulację ekspresji cytokin pro- i anty-zapalnych w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs) u pacjentów chorujących na łuszczycę. Praca wykazała, że fototerapia NB-UVB spowodowała znaczące zmniejszenie ekspresji: IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6 w PBMCs u osób chorujących na łuszczycę, z największym wpływem na ekspresję IL-17A. Metoda Bath-PUVA spowodowała znaczące zmniejszenie ekspresji: TNF $\alpha$  i IL-6. Cytokiny prozapalne: IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6 odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy i chorób jej towarzyszących. Przedstawiona praca badawcza jest nowatorska. Dotychczas nie została zbadana regulacja ekspresji cytokin prozapalnych: IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  oraz IL-10 w PBMCs przez fototerapię u osób chorujących na łuszczycę, bez uprzedniej aktywacji tych komórek *in vitro*. Wcześniejsze, nieliczne badania dotyczyły również mniejszej grupy pacjentów. W pracy wykazaliśmy modulację ogólnoustrojowej reakcji zapalnej przez fototerapię. Badanie to może mieć duże znaczenie praktyczne. Dokładniejsze poznanie mechanizmu działania fototerapii, pozwala na łączenie jej z innymi metodami terapeutycznymi.

Ostatnia praca z prezentowanego cyklu dotyczy oceny mechanizmu reakcji zapalnej będącej podłożem odczynów w miejscu iniekcji u chorych z łuszczycą zwykłą leczonych etanerceptem. Odczyny w miejscu iniekcji, obok infekcji są najczęstszym działaniem niepożądanym terapii etanerceptem i innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy. Praca ta ma ważne znaczenie kliniczne, zawarte są w niej zalecenia dotyczące postępowania w przypadku pojawienia się odczynów w miejscu iniekcji podczas leczenia biologicznego.

Praca pt. „Leukocyte-derived koebnerisin (S100A15) and psoriasin (S100A7) are systemic mediators of inflammation in psoriasis” (artykuł nr 2 prezentowanego cyklu)

prezentowana na sekcji Forum Młodych (Warszawa, 2014), otrzymała pierwszą nagrodę Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Praca ta została również wybrana do prezentacji na 23 Światowym Kongresie Dermatologii, który odbył się w Vancouver (Kanada) w 2015 roku.

### ***5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych niewchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej***

#### **a) analiza bibliometryczna dorobku**

**Mój całkowity dorobek naukowy stanowią 52 artykuły (w 29 jestem pierwszym autorem). Sumaryczny impact factor (IF) moich publikacji wynosi 53,311 przy punktacji MNiSW/KBN = 736 pkt. Ponadto jestem autorem 2 listów do redakcji, których łączny IF wynosi 6,594 przy punktacji MNiSW/KBN = 65 pkt.**

**Liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi 86**

**H-indeks = 5** (Web of Science Core Collection z dnia 20.09. 2016)

Wykaz cytowań na podstawie bazy Web of Science Core Collection w załączeniu.

**Po wyłączeniu 4 prac oryginalnych i 1 pracy pogładowej wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek naukowy stanowi 47 artykułów, których sumaryczny impact factor (IF) wynosi 37,344 przy punktacji MNiSW/KBN = 571 pkt., 2 listy do redakcji, których łączny IF wynosi 6,594 przy punktacji MNiSW/KBN = 65 pkt.,**

**24 rozdziałów w podręcznikach i 42 streszczeń zjazdowych.** Publikacje, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego zostały wymienione w oddzielnym wykazie. W skład tych publikacji wchodzi:

- 5 prac oryginalnych (w tym 5 prac opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor)
- 24 prace pogładowe (w tym 5 prac opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor)
- 19 opisów przypadków (w tym 6 przypadków opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor)

- 2 listy do redakcji (w tym 2 listy opublikowane w czasopismach posiadających impact factor)
- 24 rozdziały w podręcznikach
- 42 streszczeń konferencyjnych (w tym 16 ze zjazdów międzynarodowych)

*Omówienie głównych kierunków badawczych niezwiązanych z tematem cyklu habilitacyjnego*

1. Badania nad krążącymi progenitorowymi i dojrzałymi komórkami śródbłonka w przebiegu przewlekłych zapalnych chorób skóry.

W ramach mojej pracy doktorskiej prowadziłam badania dotyczące krążących progenitorowych i dojrzałych komórek śródbłonka oraz procesu angiogenezy u pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą. Badania były prowadzone w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki, którego byłam wykonawcą. Badania wykazały m.in. zwiększoną liczbę krążących dojrzałych komórek śródbłonka oraz zmniejszoną liczbę progenitorowych komórek śródbłonka (CEPCs) u pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą (n=63) w odniesieniu do grupy kontrolnej (n=31). Jestem również współautorką pracy dotyczącej krążących progenitorowych komórek śródbłonka u pacjentów chorujących na trądzik odwrócony (hidradenitis suppurativa). Trądzik odwrócony jest obecnie uważany za przewlekłą zapalną chorobę ogólnoustrojową uwarunkowaną immunologicznie. Istnieją badania wskazujące na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u osób cierpiących na to schorzenie. Praca wykazała zmniejszoną liczbę CEPCs u pacjentów chorujących na trądzik odwrócony (n=25) w odniesieniu do grupy kontrolnej (n=31). Zmniejszona liczba CEPCs u pacjentów chorujących na trądzik odwrócony może stanowić patomechanizm łączący przewlekły proces zapalny i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wynikiem prowadzonych badań w tym zakresie są następujące publikacje:

- Aleksandra Batycka-Baran, Maria Paprocka, Agnieszka Krawczenko, Aneta Kantor, Danuta Duś, Jacek C. Szepietowski.: Reduced number of circulating endothelial progenitor cells (CD133+/KDR+) in patients with plaque psoriasis  
Dermatology 2012 Vol.225 no.1; s.88-92  
IF: 2.024  
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

- Aleksandra Batycka-Baran, Agnieszka Krawczenko, Maria Paprocka, Wojciech Baran, Aneta Kantor, Danuta Duś, Jacek C. Szepietowski.: The soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR- 1) in patients with plaque psoriasis-does it play any role?  
Cytokine 2013 Vol.61 no.2; s.688-689  
IF: 2.874  
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
  - Aleksandra Batycka-Baran, Maria Paprocka, Agnieszka Krawczenko, Danuta Duś, Jacek C. Szepietowski.: Increased number of circulating endothelial cells (CECs) in patients with psoriasis - preliminary report  
J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 2014 Vol.28 no.1; s.116-119  
IF: 2.826  
Pkt. MNiSW/KBN: 35.000
  - Łukasz Matusiak, Aleksandra Batycka-Baran, Andrzej Bieniek, Jacek C. Szepietowski.: Decreased number of circulating endothelial progenitor cells in hidradenitis suppurativa patients  
Dermatology 2015 Vol.230 no.3; s.228-233  
IF: 1.449  
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000.
2. Badania dotyczące wybranych białek przeciwdrobnoustrojowych z rodziny S100 w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych skóry.

W ramach mojego stażu zagranicznego w Klinice Dermatologii w Monachium, Niemcy rozpoczęłam badania nad rolą psoriazyny i koebneryzyny w patogenezie łuszczycy. Obecnie prowadzę badania nad znaczeniem wybranych, wielofunkcyjnych białek S100 w patogenezie wybranych chorób skóry. Obecnie jestem w trakcie realizacji projektu dotyczącego roli wybranych białek S100 w patogenezie trądziku odwróconego. Na realizację projektu otrzymałam grant dla młodych naukowców UM we Wrocławiu. Projekt ten otrzymał najwyższą recenzję. Ponadto w ramach współpracy z Kliniką Dermatologii w Monachium

prowadzę badania dotyczące roli białek S100 w patogenezie trądziku różowatego. Wynikiem prowadzonych badań jest dotychczas jedna publikacja, której jestem współautorem:

- Zuzana Hegyi, Stephanie Zwicker, Daniela Bureik, Mark Peric, Sarah Koglin, Aleksandra Batycka-Baran, Jorg C. Prinz, Thomas Ruzicka, Jorgen Schaubert, Ronald Wolf.: Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis  
J.Investig.Dermatol. 2012 Vol.132 no.5; s.1416-1424  
IF: 6.193  
Pkt. MNiSW/KBN: 50.000

### 3. Badania nad patogenezą świądu

Jestem współautorką pracy dotyczącej jakości życia u pacjentów hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek (n=200). Badanie wykazało, że świąd mocznicowy występował u 38% badanych. Praca wykazała istotne obniżenie jakości życia u pacjentów ze świądem mocznicowym, w odniesieniu do pacjentów niepodających świądu. Wśród pacjentów ze świądem mocznicowym, 64,5% miało znacząco obniżoną jakość życia. Obniżenie jakości życia było zależne od nasilenia świądu mocznicowego.

- Joanna Suseł, Aleksandra Batycka-Baran, Adam Reich, Jacek C. Szepietowski.:  
Uraemic pruritus markedly affects the quality of life and depressive symptoms in haemodialysis patients with end-stage renal disease  
Acta Derm.-Venereol. 2014 Vol.94 no.3; s.276-281  
IF: 3.720  
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

4. Publikuję również opisy ciekawych przypadków oraz artykuły poglądowe dotyczące diagnostyki i leczenia chorób dermatologicznych, takich jak: chłoniaki skóry, choroby alergiczne skóry, łuszczyca, liszaj płaski.

## **b) udział czynny w konferencjach, zjazdach i kongresach**

Jestem autorem licznych doniesień, w formie ustnej i plakatowej, zarówno na zjazdach międzynarodowych, jak i krajowych:

- 16 streszczeń na zjazdach międzynarodowych, m.in. na konferencjach: Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology) i Europejskiego Towarzystwa Dermatologii Doświadczalnej (European Society for Dermatological Research) oraz na Światowych Kongresach Dermatologicznych.
- 26 streszczeń na zjazdach krajowych, w tym, m.in. na organizowanych co 4 lata Zjazdach Krajowych PTD – Kraków (2012), Wrocław (2016).

Na uwagę zasługuje fakt, że praca pt. "Circulating endothelial progenitor cells (CEPCs) in patients suffering from psoriasis", której jestem pierwszym oraz prezentującym autorem, została wybrana jako jedno z najlepszych streszczeń i zakwalifikowana do prezentacji ustnej w sesji wykładowej „Psoriasis and other Papulosquamous Disorders” na Światowym Zjeździe Dermatologii, który odbył się w Seulu, Korei Południowej w dniach 24-29.05.2011.

Jestem autorem doniesień na następujących konferencjach międzynarodowych:

- XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Sekcji Dermatologii PTD, IV Trójstronne Polsko-Czesko-Niemieckie Sympozjum Dermatologiczne. Wrocław, 10-12 września 2009 r
- 22<sup>nd</sup> World Congress of Dermatology, May 24-29, 2011 Seoul, Korea
- 75th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology Raleigh, USA 09-12.05.2012
- 10th EADV Spring Symposium "The burden of skin diseases". Cracow, Poland, 23-26 May, 2013.
- 7th World Congress on Itch (WCI). Boston, Massachusetts (USA), September 21-23, 2013.
- 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology "Dermatology in a changing world". Istanbul, Turkey, 2-6 October 2013.
- 41st Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung. Cologne (Germany), March 13-15, 2014
- 44<sup>th</sup> Annual ESDR Meeting, 10-13 September, 2014, Copenhagen, Denmark,
- 24th EADV Congress. Copenhagen, Denmark, 7-11 October 2015



- 42nd Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft-Dermatologische-Forschung (ADF). Ulm (Germany), 5-7 March 2015.
- 23rd World Congress of Dermatology. Vancouver [Canada, June 8-13], 2015.
- 12th International Conference on Innate Immunity, Crete, Greece, 19-24.06.2015
- 5th Conference of the EHSF 2016. Berlin (Germany), February 10-12, 2016

### **c.) recenzje w czasopismach naukowych**

Wielokrotnie recenzowałam artykuły w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i krajowym, takich jak:

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (IF=3,029)
- Archives of Medical Science (IF=1,812)
- Cytokine (IF=2,940)
- Journal of Translational Medicine (IF=3,694)
- Expert Review of Clinical Immunology (IF=2,596)
- BMC Medical Genetics (IF=2,094)
- Advances in Medical Science (IF=1,211)
- Advances in Dermatology and Allergology (IF=1,342)
- Journal of Dermatological Case Reports

### **d.) kierowanie lub udział w projektach badawczych**

#### **Projekty międzynarodowe i krajowe:**

Grant Narodowego Centrum Nauki pt.: „Status krążących komórek prekursorowych i dojrzałych komórek śródbłonna oraz markery ich aktywacji u chorych na łuszczycę” charakter udziału - wykonawca. Grant badawczy własny 069/B/P01/2008/35, kierownik- prof. dr hab. Jacek Szepietowski.

#### **Projekty w ramach badań własnych uczelni:**

2008-2010 - „Rola komórek śródbłonna w przewlekłych dermatozach”; charakter udziału - wykonawca (kierownik prof. dr hab. Jacek Szepietowski)

2012-2014 - „Badania podłoża immunologicznego chorób skóry”; charakter udziału - kierownik

2016-2018 - Otrzymałam Grant dla Młodych Naukowców UM na realizację projektu pt. „Ocena wybranych elementów wrodzonego układu immunologicznego u pacjentów chorujących na hidradentis suppurativa”, grant otrzymał najwyższą recenzję.

### **Badania kliniczne:**

Podczas pracy zawodowej w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu brałam udział, jako współbadacz w 10 międzynarodowych badaniach klinicznych II, III i IV fazy.

### **e.) Nagrody i wyróżnienia**

1. Międzynarodowa Nagroda European Society for Dermatological Research - Eastern European Dermatology Research Award - za najlepszą publikację w dziedzinie dermatologii w 2013 roku, za pracę pt. „Increased number of circulating endothelial cells (CECs) in patients with psoriasis - preliminary report” opublikowaną w Journal of European Academy of Dermatology.
2. Nagroda Indywidualna Pierwszego Stopnia Jego Magnificencji Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu otrzymana w 2015 roku za cykl publikacji o etiopatogenezie łuszczycy.
3. Nagroda Pierwszego Stopnia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w 2014 roku za pracę pt. „Koebneryzyna i psoriazyna produkowane przez leukocyty jako mediatory ogólnoustrojowego procesu zapalnego w łuszczycy”
4. Nagroda Ministra Zdrowia za najlepiej zdany egzamin specjalizacyjny z dziedziny dermatologii i wenerologii.
5. Stypendium im. Otto Braun-Falco dla młodych dermatologów - 2010 rok (prof. Enno Christophers)
6. Grant naukowy przyznany przez International League of Dermatological Societies za pracę prezentowaną na 22nd World Congress of Dermatology, Seul, 2011
7. Grant naukowy przyznany przez American Academy of Dermatology (American Academy of Dermatology Registration Award), San Francisco, 2015

8. Grant dla Młodych Naukowców Uniwersytetu Medycznego na realizację projektu pt. „ Ocena wybranych elementów wrodzonego układu immunologicznego u pacjentów chorujących na trądzik odwrócony”
9. List wyróżniający od Dziekana Wydziału Lekarskiego za ukończenie studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wynikiem bardzo dobrym
10. Odznaczenie Wzorowy Student od Rektora Uczelni za ukończenie studiów na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wynikiem bardzo dobrym
11. Wyróżnienie na VI Międzynarodowym Sympozjum Studentów i Młodych Lekarzy z Zakresu Chirurgii i Innych Specjalności Zabiegowych, 2004

#### **f) staże i szkolenia**

Uczestniczyłam w licznych stażach zagranicznych:

- 2003 - staż w Department of Dermatology, St Andrew's Hospital London, Newham Healthcare, NHS, London, United Kingdom (Dr. Frances Lawlor)
- 2009 - staż w Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilian- University of Munich, Munich, Germany (Prof. Thomas Ruzicka)
- 2010 - staż w Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States (Prof. Harley A. Haynes)
- 2011/2012 - staż w ramach przyznanego stypendium im. Otto Braun-Falco w Department of Dermatology and Allergology, Ludwig- Maximilian- University of Munich, Munich, Germany (Prof. Joerg Prinz)

#### Szkolenia międzynarodowe

2009 - Euroderm Excellence, Rzym, Włochy

2011 - International Summer Academy of Dermatology, Monachium, Niemcy

2012 - EADV Training Course on Itch, Bruksela, Belgia

2015 - Curriculum on Psoriasis, Comprehensive Center Inflammation Medicine, University of Lubeck, Lubeka, Niemcy (Prof. Diamant Thaci )

#### Szkolenia krajowe

2013 - spotkanie edukacyjno-szkoleniowe „Metotreksat - praktyczne aspekty zastosowania” Wrocław ( pod kierownictwem prof. Witolda Tłustochowicza)  
2014 - Kurs „Choroby włosów” Warszawa (prof. Lidia Rudnicka)  
2015 i 2016 - Kurs „Dermoskopia” Warszawa (prof. Lidia Rudnicka)  
2016 - Podstawowy kurs chirurgii skóry w ramach 31 Zjazdu PTD we Wrocławiu oraz liczne kursy i szkolenia z zakresu dermatologii estetycznej

#### **g.) członkostwo w towarzystwach naukowych**

Jestem członkiem następujących towarzystw:

1. Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD)
2. European Society for Dermatological Research (ESDR)
3. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)
4. International Society of Dermatology (ISD)

#### **h.) działalność dydaktyczna**

Od 2008 r. prowadzę zajęcia z przedmiotu dermatologia i wenerologia dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego, IV i V roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego oraz dla studentów anglojęzycznych III, IV, V roku (*English Division*) zarówno Wydziału Lekarskiego jak i Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego.

Pełnię funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim dr Joanny Gruber (praca doktorska pt. „Erythrodermia- analiza przyczyn z uwzględnieniem wybranych aspektów klinicznych i parametrów biochemicznych” promotor prof. Joanna Maj, wszczęcie kwiecień 2016 roku)

Jestem kierownikiem specjalizacji z dziedziny dermatologii i wenerologii jednego lekarza rezydenta, odbywającego szkolenie w Katedrze i Klinice Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu. Jestem też opiekunem stażów które odbywają w naszej Klinice lekarze różnych specjalności.

Aktywnie uczestniczę w szkoleniu podyplomowym prowadząc wykłady z w ramach kursów specjalizacyjnych CMKP dla lekarzy specjalizujących z dermatologii i wenerologii w ramach kursu wprowadzającego do dermatologii i wenerologii, kursu z mikologii lekarskiej oraz kursu z onkologii dermatologicznej. Prowadzę również wykłady dla lekarzy rodzinnych z zakresu wenerologii organizowane przez Katedrę i Zakład Medycyny Rodzinnej.

Wygłaszałam referaty dla lekarzy dermatologów i specjalizujących się na konferencjach szkoleniowych Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, które odbywają się w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu oraz podczas corocznych sympozjów organizowanych przez Polską Akademię Dermatologii i Wenerologii.

Ponadto jestem autorem rozdziałów do książek „Mikologia-co nowego?” i „Dermatologia- co nowego?”, wydanych przez wydawnictwo Cornetis, odpowiednio w 2008 i 2009 roku.

### **i.) działalność organizacyjna i popularyzująca naukę**

Prowadziłam wykłady dla farmaceutów – dotyczące leczenia trądziku zwykłego i dla położnych dotyczące pielęgnacji skóry w okresie ciąży. Jestem współautorem rozdziału pt. „Grzybica paznokci” w Vademecum Pielęgniarki i Położnej.

Jestem autorem 3 rozdziałów z zakresu wenerologii w książce dla studentów medycyny i lekarzy „Interna Szczeklika 2016”, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016. Ponadto jestem współautorem 20 rozdziałów dotyczących chorób z zakresu dermatologii i wenerologii w podręcznikach dla lekarzy rodzinnych. Prowadziłam również wykłady dla lekarzy rodzinnych z zakresu wenerologii organizowane przez Katedrę i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu.

Na łamach czasopisma „Medycyna po Dyplomie”, poświęconego lekarzom różnych specjalności, brałam udział w Programie Edukacyjnym Dermatologia, publikując tam szereg opisów przypadków dermatologicznych w formie quizu, stanowiących materiał szkoleniowy. Jestem również autorem licznych artykułów, dotyczących chorób dermatologicznych m.in.: atopowego zapalenia skóry, świerzbu, pieluszkowego zapalenia skóry, przedstawiających praktyczne aspekty ich leczenia, publikowanych w czasopismach poświęconych lekarzom różnych specjalności, takich jak: Lek w Polsce, Lekarz, Medycyna Praktyczna Pediatria.

W 2016 roku miałam wykład dla lekarzy dermatologów, pracujących ambulatoryjnie, dotyczący prowadzonego przeze mnie w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu programu leczenia biologicznego pacjentów chorujących na łuszczycę.

Wraz z zespołem Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu brałam udział w przygotowaniach następujących konferencji:

- Kontrowersje w Dermatologii, 2014, Bukowina Tatrzańska

- Kontrowersje w Dermatologii, 2015, Zakopane

- XXXI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego we Wrocławiu, 2016

Biorę czynny udział w zebraniach (konferencjach szkoleniowych) Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu

Wrocław, 30.09.2016

dr n med. Aleksandra Batycka-Baran

A. Bat. - Baran