

AUTOREFERAT
OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n. med. Łukasz Matusiak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław

1. Imię i Nazwisko.

Łukasz Matusiak

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

- **dyplom lekarza** - Wydział Lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2003

- **doktor nauk medycznych**, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2008

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Trądzik odwrócony: aspekty kliniczne i immunologiczne”. (obroniona z wyróżnieniem)

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

- **specjalista w dziedzinie dermatologii i wenerologii** (z wyróżnieniem), 2010

Kierownik specjalizacji: dr n. med. Anna Czarnecka

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

od 11. 2012 - Adiunkt, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

od 02.2011 – Starszy wykładowca, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Jednotematyczny ciąg publikacji pt. „Hidradenitis suppurativa – wybrane aspekty patogenezy i leczenia” przedłożony jako rozprawa habilitacyjna.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny:

1. Bieniek A, **Matusiak Ł**, Okulewicz-Gojlik D, Szepietowski JC. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg.* 2010; 36:1998-2004.
IF: 2.264 MNiSW/KBN: 32
2. **Matusiak Ł**, Bieniek A. Trądzik odwrócony leczony operacyjnie innowacyjnymi technikami redukcji powstałych ubytków - opis przypadku *Przeegl.Dermatol.* 2011; 98: 390-394
MNiSW/KBN: 6
3. Bieniek A, **Matusiak Ł**, Chlebicka I, Szepietowski JC. Secondary intention healing in skin surgery: our own experience and expanded indications in hidradenitis suppurativa, rhinophyma and non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:1015-1021.
IF: 3.105 MNiSW/KBN: 35
4. **Matusiak Ł**, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2014; 171:170-174.
IF: 4.100 MNiSW/KBN: 45
5. **Matusiak Ł**, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 699-702.
IF: 4.244 MNiSW/KBN: 40
6. **Matusiak Ł**, Salomon J, Nowicka-Suszko D, Bieniek A, Szepietowski JC. Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40): Novel Biomarker of Hidradenitis Suppurativa Disease Activity? *Acta Derm Venereol.* 2015 [Epub ahead of print] doi: 10.2340/00015555-2061.
IF: 4.244 MNiSW/KBN: 40
7. **Matusiak Ł**, Batycka-Baran A, Bieniek A, Szepietowski JC. Decreased Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Hidradenitis

Suppurativa Patients. Dermatology. 2015 [Epub ahead of print] doi:
10.1159/000371877

IF: 1.685 MNiSW/KBN: 25

Łącznie:

IF: 19.642

MNiSW/KBN: 228

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

Przedstawiony cykl publikacji obejmuje pojedynczy opis przypadku oraz wyniki sześciu prac badawczych nad wybranymi aspektami patogenezы i leczenia *hidradenitis suppurativa*.

Hidradenitis suppurativa jest stosunkowo częstą (według różnych źródeł 1:600 do 1:50 osób dorosłych, predysponowane są osoby otyłe i palące papierosy), przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną skóry oraz tkanki podskórnej, występującą zwykle w okolicach fałdów skóry i objawiającą się wytwarzaniem bolesnych guzów skórno-podskórnych ze skłonnością do wytwarzania przetok i bliznowacenia.

Choć pierwszy opis kliniczny tej jednostki chorobowej został dokonany w 1833 roku przez francuskiego lekarza Velpeau, to współcześnie nadal brakuje danych dotyczących mechanizmów patogenetycznych zachodzących w *hidradenitis suppurativa*. Wiadomym jest, że ostateczne wykluczenie dominującej roli apokrynowych gruczołów potowych w patogenezie choroby pozwoliło na przyjęcie obowiązującej współcześnie teorii mieszkowej. W wyniku okluzji mieszka włosowego i gromadzenia się mas rogowych dochodzi do jego rozdęcia, a następnie pęknięcia. Z powodu przedostania się do otaczających tkanek zawartości mieszka, stanowiącej swoiste ciało obce (keratyna), rozwijają się przewlekłe stany zapalne i ropnie podskórne. Organizm dążąc do ograniczenia reakcji zapalnej poprzez ewakuację ciał obcych, wytwarza, z pozostałości nabłonka mieszkowego, przetoki komunikujące się z powierzchnią skóry.

Otwarcie przetok oraz istniejące dodatkowo zaburzenia w składzie peptydów antymikrobowych ułatwiają wnikanie drobnoustrojów i sprzyjają nasileniu procesu zapalnego, wytwarzając mechanizm błędnego koła. Stanom zapalnym i przetokom towarzyszy proces włóknienia oraz bliznowacenia tkanek.

Niewątpliwie *hidradenitis suppurativa*, z powodu rozległych bolesnych zmian skórnych, jest chorobą znacznie ograniczającą aktywność indywidualną i społeczną chorych. Jest schorzeniem istotnie upośledzającym jakość życia dotkniętych nim pacjentów (proporcjonalnie do stopnia klinicznego zaawansowania schorzenia oraz liczby chorobowo zajętych okolic skóry), zarówno w aspekcie ogólnego zmęczenia chorobą, jak i aktywności ogólnej i zawodowej chorych, a także wpływu na poziom depresyjności i nasilenie stygmatyzacji.

Ogromnym wyzwaniem pozostaje nadal kwestia terapii *hidradenitis suppurativa*, która w zależności od stopnia zaawansowania choroby może mieć charakter zachowawczy, bądź zabiegowy. Każda z tych form terapii ma jednak sporo ograniczeń. Stosowanie leczenia zachowawczego w leczeniu *hidradenitis suppurativa* ma umiarkowaną skuteczność, natomiast procedury zabiegowe cechujące się wyższą efektywnością terapii, są nierzadko obarczone sporą traumatyzacją.

W **pracy nr 1**, będącą pracą oryginalną oraz **pracy nr 2** (opis przypadku) przedstawiono nieopisywane dotychczas w *hidradenitis suppurativa* dwie nowe metody redukcji/zamykania powstałych pierwotnych ubytków pooperacyjnych – technikę 5-ramiennej gwiazdy (stosowaną po zabiegach w obrębie pach) oraz płatów łonowych (stosowaną przy procedurach zabiegowych w obrębie podbrzusza i wzgóрка łonowego). W pracy nr 1, analizie poddano również stosowane w terapii inne metody leczenia zabiegowego oraz zamykania powstałych ubytków pooperacyjnych (w tym przeszczepy skóry pośredniej grubości, inne techniki płatowe, gojenie przez rychłozrost lub ziarninowanie) Efektywność leczenia zabiegowego została oceniona pod kątem powikłań, tolerancji przez pacjenta oraz czynników wpływających na odsetek niepowodzeń

lecniczych (nawrotów/pogorszenia przebiegu choroby). W omawianej pracy przeanalizowano dane pochodzące z 118 zabiegów wykonanych na grupie 57 pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. Tolerancja zabiegu oceniana po trzech miesiącach od jego przeprowadzenia wykazała dobrą tolerancję procedur zabiegowych i okresu rekonwalescencji u 77% pacjentów. Złą tolerancję dla wykonywanych procedur medycznych deklarował zaledwie jeden pacjent (2%). Do najczęściej obserwowanych powikłań należały: ból (30%), zakażenia rany pooperacyjnej (11%), przykurcze (7%), nadmierne krwawienia wymagające podawania preparatów krwiopochodnych (5%), nadmierne bujająca ziarnina (2%). Co istotne, spośród wszystkich operowanych, chęć poddania się kolejnej operacji w razie pojawienia się kolejnych, nowych zmian chorobowych deklarowało niemal 90% pacjentów. W dwuletnim okresie obserwacji pozabiegowej uzyskano 60% całkowitych wyleczeń, poprawę u 32%, i brak poprawy u reszty z pacjentów. Czynniki warunkujące prawdopodobieństwo nawrotu zmian chorobowych była liczba chorobowo zajętych obszarów ciała oraz czas trwania choroby.

Wartym podkreślenia jest fakt zastosowania i opisanie w obu pracach dwóch wcześniej wspomnianych technik zamykania powstałego ubytku pooperacyjnego. Zastosowanie u pacjentów techniki 5-ramiennej gwiazdy umożliwiło redukcję wielkości powstałych ubytków o 50–80%, co skutkowało skróceniem czasu gojenia do 6–8 tygodni, wobec 8–12 tygodni w przypadkach ran o rozmiarach pierwotnych ubytków niepodanych wcześniej żadnej interwencji polegającej na ich zmniejszeniu. Pomimo istnienia dodatkowych nacięć wokół głównego ubytku, końcowy efekt pod względem estetycznym był satysfakcjonujący i często przewyższał ten osiągnięty po „czystym” gojeniu *per secundam*. Opisana technika płatów łonowych (płaty przesunięte wzdłużnie oraz zrotowane), niejednokrotnie umożliwiającą całkowite zamknięcie lub znaczne zmniejszenie powstałych ubytków pierwotnych, okazała się szczególnie przydatna do pokrycia skórą okolicy łonowej, przednio-górnych okolic pachwinowych i warg sromowych większych u kobiet z widoczną nadwagą. Ponieważ nadwaga, która jest powszechnym zjawiskiem u kobiet z *hidradenitis suppurativa*, wiąże się ze

znaczoną wiotkością powłok skórnych w obrębie brzucha i wżórka łonowego, zastosowanie opisywanej metody u tych pacjentek wydaje się szczególnie godne polecenia. Wynikiem zastosowania opisywanej metody są minimalne zniekształcenia w obszarze poddanym zabiegowi w porównaniu z zastosowaniem choćby gojenia *per secundam*. Metoda ta ponadto, jest mniej uciążliwa i łatwiejsza do zastosowania niż przeszczepy, które ze względu na lokalizację często nie przyjmują się lub przynoszą niesatysfakcjonujące efekty estetyczne.

Praca nr 3 będąca również pracą oryginalną, stanowi niejako kontynuację zbieranych doświadczeń w aspekcie leczenia chirurgicznego pacjentów z *hidradenitis suppurativa* (i także innych), u których w procesie gojenia wykorzystano ziarninowanie (SIH, *secondary intention healing*). Łącznie obserwacją objęto 195 pacjentów, u których przeprowadzono 236 procedury zabiegowe (dla pacjentów z *hidradenitis suppurativa* było to odpowiednio: 28 i 51). Pewnego rodzaju *novum* w omawianym manuskrypcie było zastosowanie elektronicznego pomiaru rozległości powstałego ubytku pooperacyjnego, które umożliwiło dokładną ocenę szybkości procesu gojenia ran pozostawionych do SIH. W przypadku pacjentów z *hidradenitis suppurativa* wielkość powstałych ubytków wahała się od 5.6 cm² (na szyi i głowie) do średnio 85.7 cm² (w obrębie pośladków). Proces gojenia trwał 3-12 tygodni i wynosił średnio 6,6 tygodnia. Najważniejszym czynnikiem warunkującym tempo całkowitego wygojenia się ubytku, była jego początkowa wielkość, która korelowała pozytywnie z czasem SIH ($r=0,59$; $p<0,001$). Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnie statystycznego związku z czasem trwania SIH, a lokalizacją powstałego ubytku.

Kolejnym ważnym aspektem dla tego typu interwencji zabiegowej (gdzie miało miejsce gojenie przez ziarninowanie) była ocena jej efektów zarówno pod kątem funkcjonalnym, jak i kosmetycznym. W ocenie przeprowadzanej po 12 miesiącach od zabiegu, efekt kosmetyczny został oceniony jako dobry, bądź bardzo dobry przez 89% pacjentów i 72% lekarzy. Taka sama ocena dla

wyników funkcjonalnych zaraportowana została przez 83% pacjentów i 70% lekarzy.

Na podstawie niniejszej pracy opartej na szerokim i długoletnim doświadczeniu dowiedziono zalet gojenia *per secundam*, w tym również u pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. W tej grupie pacjentów zastosowanie innych technik rekonstrukcyjnych jest nierzadko uciążliwe i skomplikowane do wykonania ze względu na „dość trudną” lokalizację zmian chorobowych poddawanych zabiegowi. W niektórych obszarach SIH dawało lepsze wyniki zarówno kosmetyczne i funkcjonalne niż inne metody zamykania powstałych ubytków pooperacyjnych, czyniąc SIH potencjalną metodą z wyboru.

Praca nr 4, to również oryginalna praca, która koncentruje się na leczeniu zachowawczym pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. Jest również próbą usankcjonowania pozycji retinoidów doustnych stosowanych w leczeniu tej jednostki chorobowej. W związku z obowiązującą współcześnie teorią mieszkowej okluzji jako istotnego czynnika patogenezы *hidradenitis suppurativa*, zarówno w Polsce jak i na świecie, próbowano od wielu lat stosować retinoidy w terapii tej choroby. Swoje zastosowanie znajdowały one przede wszystkim ze względu na swoje działanie normalizujące procesy nadmiernego rogowacenia, co z założenia miało zapobiegać jednemu z głównych elementów patogenezы choroby, czyli zacopowaniu ujścia mieszka włosowego. Znajdując analogię do postępowania terapeutycznego w trądziku zwyczajnym, pomimo braku dobrych jakościowo danych literaturowych, czy nawet rekomendacji eksperckich, w terapii *hidradenitis suppurativa* wykorzystywano głównie izotretynoinę, której skuteczność jest obecnie negowana. W omawianej pracy po raz pierwszy przeprowadzono badanie typu open-label na tak dużej liczbie pacjentów z *hidradenitis suppurativa* stosujących w monoterapii acytretynę. Ponadto, jest to jedyna praca oceniająca zmianę w poziomie jakości życia u pacjentów leczonych acytretyną. Badanie przeprowadzono na grupie 17 pacjentów, z których tylko 9 (53%) ukończyło planowany 9 miesięczny kurs terapii. Średnia dobową dawką acytretyny wynosiła 0,6 mg/kg m.c. Co istotne, u 8 pacjentów (47%) uzyskano

istotną odpowiedź na leczenie, którą definiowano jako przynajmniej 50% redukcja nasilenia objawów chorobowych (względem stanu wyjściowego) ocenianej wg HSSI (*hidradenitis suppurativa severity index*). Stopień zaawansowania choroby, jak i jakości życia pacjentów oceniane były po 1., 3., 6. i 9. miesiącu leczenia. Pomimo stosowania analizy typu *intent-to-treat*, uzyskiwane wyniki były na każdym etapie oceny istotnie lepsze niż wyjściowe (zarówno dla HSSI jak i DLQI [*dermatology life quality index*]). Wartym podkreślenia był również fakt, że istotną poprawę stanu klinicznego obserwowano również u tych pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni bez jakiegokolwiek efektu izotretynoiną. Uwagę zwracał jednak spory odsetek pacjentów (47%), którzy rezygnowali z leczenia, bądź to z powodu nieefektywności prowadzonej terapii, bądź też z powodu istniejących działań niepożądanych, związanych ze stosunkowo wysoką dawką dobową leku.

Wydaje się, że powyższa publikacja miała istotny wpływ na wprowadzenie do algorytmu terapeutycznego acytretyny (przy jednoczesnym wykluczeniu izotretynoiny) jako jednej z możliwych alternatyw dla leczenia zachowawczego tej jednostki chorobowej. Te europejskie wytyczne zostały opublikowane w styczniu bieżącego roku, jako część międzynarodowej pracy zbiorowej, której jestem również współautorem. (Zouboulis CC i wsp. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. doi: 10.1111/jdv.12966. [Epub ahead of print])

Kolejny manuskrypt (**praca nr 5**), będący kolejną pracą oryginalną, łączy w sobie zarówno aspekty patogenezy *hidradenitis suppurativa*, jak i omawia kolejne zagadnienia dotyczące leczenia zachowawczego, tj. antybiotykoterapii stosowanej powszechnie w tej chorobie. Wiadomym jest, że obecne w *hidradenitis suppurativa* nadkażenie bakteryjne, jakkolwiek nie wywołuje samo w sobie choroby, to jest jednak jedną z głównych składowych warunkujących powstawanie mechanizmu błędnego koła opartego na ciągłej stymulacji procesów zapalnych. Wydaje się, że nadkażenie bakteryjne indukuje PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), które stymulują inflamasomy,

prowadząc do dojrzewania silnych cytokin pozapalnych (np. IL-1 β) i dalszej indukcji zależnej od cytokin migracji komórek fagocytarnych, co ostatecznie skutkuje pyroptozą, która manifestuje się tworzeniem ropni i bliznowaceniem. Większość algorytmów terapeutycznych w *hidradenitis suppurativa* rekomenduje stosowanie antybiotyków, aczkolwiek ich wybór często nie był precyzyjnie określony, co pozostawiało „wolną rękę” leczącemu i nierzadko prowadziło do niepowodzeń terapeutycznych. Omawiana praca jako pierwsza weryfikuje trendy w przepisywaniu określonych antybiotyków względem hodowli i antybiogramów uzyskanych od pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 69 pacjentów, spośród których antybiotykoterapię stosowano u około 90% z nich. Antybiotyki były przepisywane tym pacjentów 132 razy, co daje około dwie antybiotykoterapie na każdego pacjenta. Jednorazowy kurs leczenia trwał średnio około 10 tygodni. Najczęściej stosowanymi antybiotykami były doksycyklina (17%), amoksycylina z kwasem klawulanowym (11%), klindamycyna (8%), tetracyklina (8%) oraz cyprofloksacyna (8%). Od pacjentów zwykle izolowano więcej niż jeden patogen (średnio 2,1). Najczęściej hodowanymi patogenami były *S. epidermidis* (22%) – naturalny składnik flory skóry, oraz *Proteus mirabilis* (14%), *S. aureus* (14%), *Enterococcus faecalis* (12%). Nie zaobserwowano istotnych różnic w dystrybucji poszczególnych szczepów w zależności o miejsca pobrania materiału do badań. Izolaty były najczęściej odporne na monobaktamy (75%), tetracykliny (64%), makrolidy (58%), trimetoprim/sulfametoksazol (54%) i linkozamidy (52%). Zatem bazując na wynikach niniejszej pracy okazuje się, że zazwyczaj stosowane antybiotyki (choć często mające dodatkowo właściwości przeciwzapalne) były nieskuteczne w eliminacji patogenów izolowanych ze zmian chorobowych. Największą skuteczność obserwowano dla karbapenemów, penicylin z inhibitorami β -laktamaz i fluorochinolonów (odpowiednio 9%, 12% i 12% szczepów opornych) i te właśnie grupy antybiotyków wydają się być szczególnie przydatne w eliminacji nadkażeń bakteryjnych obecnych w *hidradenitis suppurativa*.

Do oceny nasilenia zaawansowania procesu chorobowego w *hidradenitis suppurativa* wykorzystuje się przede wszystkim oceną kliniczną. Zwykle służą temu rozmaite systemy klasyfikacji, włączając wspomnianą wcześniej HSSI, klasyfikację Hurley, PGA (Physician's Global Assessment), czy HSS (skala Sartorius). Każda z tych metod oceny ma jednak sporo limitacji, związanych albo ze zbyt ogólnym i statycznym charakterem skali (trójpunktowa skala Hurley), albo jest zbyt czasochłonna do rutynowego, codziennego wykorzystywania w praktyce klinicznej (HSS), albo nie jest odpowiednio zwalidowana w tej jednostce chorobowej (PGA). W związku z tym nadal poszukuje się metod, które byłyby w stanie w prosty, obiektywny sposób ocenić zaawansowanie nasilenia procesu chorobowego przy pomocy badań laboratoryjnych. Celem **pracy nr 6**, będącej oryginalną pracą badawczą, była próba odpowiedzi na pytanie, czy glikoproteina YKL-40 może służyć jako nowy potencjalny biomarker dla monitorowania nasilenia zmian i oceny przebiegu *hidradenitis suppurativa*. Dotychczas jako potencjalne biomarkery wykorzystano i opisano kompleks S100A8/A9 oraz rozpuszczalny receptor dla IL-2 (sIL-2R), a także białko C-reaktywne i WBC. Badanie przeprowadzono na materiale (surowicach) pochodzącym od 61 pacjentów z *hidradenitis suppurativa* oraz 26 osób z grupy kontrolnej. Na podstawie analizy statystycznej obejmującej między innymi ocenę krzywych ROC zaobserwowano, że stężenia YKL-40 w surowicy istotnie rosną wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego ocenianego wg skali Hurley i korelują dodatnio z sIL-2R ($R=0,46$, $p=0,0002$), CRP ($R=0,55$, $p<0,0001$) oraz WBC ($R=0,37$, $p=0,008$). Ponadto, na podstawie analiz AUC (pole pod krzywą), PPV (wartość predykcyjna dodatnia) i NPV (wartość predykcyjna ujemna) stwierdzono, że YKL-40 był porównywalnym biomarkerem do sIL-2R (i znacznie lepszym niż CRP i WBC) w aspekcie różnicowania pomiędzy pacjentami a osobami z grupy kontrolnej, natomiast bardziej przydatnym do klasyfikacji pacjentów pod kątem nasilenia procesu chorobowego.

Ostatnią z przedłożonych publikacji jest oryginalna praca badawcza (**praca nr 7**) dotycząca liczby krążących progenitorowych komórek śródbłonna (EPCs) u

pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. Ostatnie lata badań nad opisywanym tutaj schorzeniem, coraz częściej traktują *hidradenitis suppurativa* jako chorobę układową (nieograniczoną wyłącznie do skóry) i podkreślają jej związek z zespołem metabolicznym. Ponadto, coraz częściej kładzie się nacisk na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie pacjentów. Liczne badania wydają się potwierdzać istotną rolę EPCs w procesach naprawczych oraz utrzymaniu integralności i prawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego. Uszkodzenie i dysfunkcja śródbłonna naczyniowego spowodowane przewlekłym procesem zapalnym, działaniem czynników mechanicznych lub biochemicznych, uważane są za wczesny etap rozwoju blaszki miażdżycowej. Zmniejszenie liczby i/lub upośledzenie czynności EPCs, uczestniczących w procesach naprawczych łożyska naczyniowego, może przyczyniać się do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i odgrywać istotną rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju miażdżycy naczyń i innych chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto, wykazano związek pomiędzy występowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, hiperglikemia i palenie papierosów, a zmniejszeniem liczby i/lub dysfunkcją EPCs. Postuluje się, że obniżona liczba EPCs może wynikać ze zwiększonego wykorzystania tych komórek w procesach naprawczych uszkodzeń śródbłonna naczyniowego, spowodowanych występowaniem wyżej wymienionych czynników. Wobec powyższych danych w niniejszej pracy podjęto próbę oszacowania liczby EPCs, identyfikowanych przy pomocy cytometrii przepływowej jako komórki CD133+/KDR+, u 25 pacjentów z *hidradenitis suppurativa* i 31 osób stanowiących grupę kontrolną. Wykazano, że liczba EPCs u pacjentów była istotnie obniżona w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (odpowiednio: $191,3 \pm 118,5/\text{ml}$ vs. $672,4 \pm 343,0/\text{ml}$; $p < 0,0001$). Okazało się, że choroba sama w sobie jest niezależnym czynnikiem obniżającym liczbę EPCs. Co ciekawe, zaobserwowano brak statystycznych zależności pomiędzy liczbą EPCs a długością trwania choroby, czy nasileniem jej obrazu klinicznego. Czynnikiemami, które dodatkowo niezależnie obniżały poziom EPCs były obecność nadciśnienia tętniczego oraz otyłość, co w przypadku pacjentów z *hidradenitis suppurativa* wiązało się z niekorzystnym działaniem addytywnym.

Zatem niezależnie od innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, hiperglikemii i palenia papierosów) obniżona liczba krążących progenitorowych komórek śródbłonna występująca w tej grupie pacjentów jest kolejnym potwierdzeniem układowego charakteru choroby i zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia.

Podsumowanie i wnioski

Powyższy cykl prac stanowiących rozprawę habilitacyjną poświęcony *hidradenitis suppurativa* wnosi istotny wkład w poznanie tej jednostki chorobowej, a w szczególności aspektów dotyczących jej patogenezy oraz leczenia.

Efektywne leczenie *hidradenitis suppurativa* stanowi ciągle wyzwanie dla zmagających się z nią pacjentów oraz lekarzy. W dostępnym piśmiennictwie nadal brakuje danych literaturowych, a w szczególności randomizowanych badań kontrolowanych oceniających efektywność konkretnego rodzaju terapii zachowawczej, czy też mającej charakter zabiegowy. Powstające dotychczas algorytmy terapeutyczne oraz konsensusy często były niespójne i oparte na stosunkowo słabych jakościowo dowodach, często opiniach eksperckich. Opublikowany przed miesiącem konsensus europejski, w którego tworzeniu brałem czynny udział zawiera sporą część danych, które są wynikiem prowadzonych przeze mnie badań nad leczeniem *hidradenitis suppurativa*. W prezentowanych pracach przedstawiono dwie innowacyjne techniki zamykania ubytków pooperacyjnych, które mogą przyczynić się do szerszego upowszechnienia się tej formy terapii w obszarach pach i podbrzusza ze względu na dobrą tolerancję ze strony pacjentów, jak i skrócony okres rekonwalescencji. Ponadto opisane odtwarzanie ubytków pooperacyjnych za pomocą gojenia *per secundam*, przy jednoczesnej dobrej tolerancji oraz zadowalających efektach funkcjonalnych i kosmetycznych, pozwala sądzić nad zasadnością zaimplementowania tego sposobu rekonstrukcji jako metody z wyboru, szczególnie w okolicy anogenitalnej.

Przedstawiane prace wsparły ideę zastąpienia powszechnie stosowanej w leczeniu *hidradenitis suppurativa* izotretynoiny innym retinoidem, tj. acytretyną,

która daje znacznie lepsze efekty terapeutyczne i poprawę jakości życia. Warty podkreślenia jest fakt, że była ona skuteczna nawet u tych pacjentów, u których wcześniej bez efektu stosowano izotretynoinę.

Obok oceny właściwości terapeutycznych acytretyny, dokonano również szczegółowej analizy flory bakteryjnej, która jest obecna w zmianach *hidradenitis suppurativa* i stanowi ciągły czynnik spustowy powodujący przewlekanie się procesów zapalnych w obrębie zmian chorobowych. Po raz pierwszy oceniono rezydującą w zmianach florę bakteryjną pod kątem rekomendowanych i stosowanych powszechnie antybiotyków, wykazując jednocześnie częsty brak ich efektywności w oparciu o wykonane antybiogramy. Bazując na przedstawionych wynikach wykazano, że przepisywane zazwyczaj pacjentom antybiotyki (gł. tetracykliny) są nieskuteczne w eliminacji patogenów izolowanych ze zmian chorobowych. Okazuje się, że najwłaściwszymi antybiotykami wydają się być karbapenemy, penicyliny z inhibitorami β -laktamaz i fluorochinolony.

Kolejnym istotnym elementem, który wzbogaca cykl powyższych prac jest wykazanie istnienia nowego biomarkera, glikoproteiny YKL-40, który może być przydatny do monitorowania aktywności nasilenia procesu chorobowego. Jest on nielicznym z biomarkerów, który okazał się być przydatnym w monitorowaniu *hidradenitis suppurativa*. Stanowi cenne uzupełnienie dla dwóch innych dotychczas wykazanych w tej jednostce chorobowej, tj. kompleksu S100A8/A9 oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2.

Ostatnią pracą, która wieńczy całość przedstawianego dorobku habilitacyjnego jest praca, która w sposób jednoznaczny i po raz pierwszy wykazuje zredukowaną liczbę progenitorowych komórek śródbłonna u pacjentów z *hidradenitis suppurativa*. Tym samym dowiedziono niejako systemowego charakteru choroby, która sama w sobie okazała się być niezależnym czynnikiem powodującym istotne obniżenie liczby EPCs (obok nadciśnienia tętniczego, czy otyłości). Na podstawie niniejszych danych można podejrzewać, że podobnie jak u pacjentów z łuszczycą, to także u cierpiących na *hidradenitis suppurativa* obserwować się będzie zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych

(co zresztą w ostatnich publikacjach o charakterze epidemiologicznym coraz bardziej się podkreśla i dowodzi).

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

a) analiza bibliometryczna dorobku

Sumaryczny **impact factor (IF)** moich publikacji wynosi **62,487** przy punktacji **MNiSW/KBN** wynoszącej **815**.

Liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi **130**, H-indeks = **7** (z dnia 4.03.2015)

Pierwszym autorem jestem w 37 publikacjach, a drugim autorem jestem w 15 publikacjach. Publikacje, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego zostały wymienione w oddzielnym wykazie.

Po wyłączeniu 7 prac (6 oryginalnych, 1 opisu przypadku) stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej mój dorobek naukowy obejmuje:

- 11 prac oryginalnych, w czasopismach posiadających impact factor publikowanych w języku angielskim (w tym 3 listy do redakcji),
- 4 prace oryginalne, w czasopismach bez impact factor,
- 11 opisów przypadków (w tym 1 list do redakcji),
- 19 prac poglądowych
- 4 autorstwa monografii
- 11 rozdziałów w 7 książkach
- 1 praca kontrybutorska
- 2 prace popularnonaukowe/komentarze
- 29 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych
- 41 streszczeń ze zjazdów krajowych

b) udział czynny w konferencjach, zjazdach i kongresach

Międzynarodowe:

Przedstawiałem wyniki badań naukowych w formie doniesień ustnych na:

- 12th Prague Dermatology Symposium. Prague, Czech Republic, 2006
- 7th Congress of Sloviak Society of Aesthetic and Cosmetic Dermatology - Dermaparty 2006. Bratislava, Slovakia, 2006
- 8th Congress of Sloviak Society of Aesthetic and Cosmetic Dermatology - Dermaparty 2007. Stary Smokovec, Slovakia, 2007
- Winter Academy of Dermatology. St. Moritz and Pontresina. Schwitserland, 2009
- 13th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Venice, Italy, 2009
- 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology - EADV 2009. Berlin, 2009
- XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Sekcji Dermatologii PTD, IV Trójstronne Polsko-Czesko-Niemieckie Sympozjum Dermatologiczne. Wrocław, 2009
- 14th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Zaragoza, Spain, 2011
- 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, Korea, 2011
- Joint Meeting of the Dowling Club and the Lower Silesian Branch of the Polish Dermatological Society. Wrocław, Poland 2011
- 21st EADV Congress "Skin is vital". Prague, Czech Republic, 2012
- 10th EADV Spring Symposium "The burden of skin diseases". Cracow, Poland, 2013
- XI International Congress of Dermatology & 42nd Annual National Conference of Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists (IADVL). New Delhi, India, 2013

W formie posterów na:

- 21st World Congress of Dermatology. Buenos Aires, Argentina, 2007
- Inaugural Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine (EAPM). Cambridge, UK, 2013
- ESDaP 2013 - 15th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Roskilde, Denmark, 2013

Byłem **zaproszony jako wykładowca** do wygłoszenia następujących referatów programowych na konferencjach i zjazdach międzynarodowych:

- „Ocena jakości życia u pacjentów z trądzikiem odwróconym [The quality of life in patients with hidradenitis suppurativa].” XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Sekcji Dermatologii i Dermatologii Chirurgii Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, IV Trójstronne Polsko-Czesko-Niemieckie Sympozjum Dermatologiczne. Wrocław, 2009
- “Immunology of hidradenitis suppurativa”. 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, Korea, 2011
- “The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa”. 21st EADV Congress "Skin is vital". Prague, Czech Republic, 2012
- “Surgical treatment of hidradenitis suppurativa”. 10th EADV Spring Symposium "The burden of skin diseases". Cracow, Poland, 2013

Krajowe:

Przedstawiałem doniesienia ustne i postery na 26 konferencjach, zjazdach i kongresach krajowych, w tym wielokrotnie jako **zaproszony wykładowca**.

c) recenzje w czasopismach naukowych

Wielokrotnie recenzowałem artykuły w czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym:

- Acta Dermato-Venereologica (IF: 4,244)
- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (IF: 3,105)
- Dermatologic Surgery (IF: 2,467)
- Archives of Medical Science (IF: 1,890)

d) granty naukowe

Byłem współautorem grantu w ramach NCN pt. "Badanie związku genotypu KIR i HLA z atopowym zapaleniem skóry", którego zwieńczeniem były 2 prace:

1. Niepiekło-Miniewska W, Majorczyk E, **Matusiak Ł** i wsp. Protective effect of the KIR2DS1 gene in atopic dermatitis. *Gene*. 2013; 527: 594-600.
2. **Matusiak Ł**, Białynicki-Birula R, Szepietowski JC. Emerging role for the killer-cell immunoglobulin-like receptors genotype, in the susceptibility of skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2013; 71: 3-11.

e) nagrody i wyróżnienia

Za działalność naukową otrzymałem następujące nagrody i wyróżnienia:

1. Nagroda zespołowa JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej za książkę pt. „Nowotwory skóry, klinika, patologia, leczenie”, 2009
2. Nagroda zespołowa JM Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej za cykl prac na temat hidradenitis suppurativa, 2011
3. Nagroda zespołowa JM Rektora UM we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej za książkę pt. „Łuszczycowe zapalenie stawów. Podejście interdyscyplinarne”. 2014
4. Nagroda indywidualna JM Rektora UM we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej za podręcznik pt. „Ponad 20 lat doświadczeń z Inozyną Pranobeks”, 2014
5. Dyplom za działalność naukową i kliniczną na rzecz chorych na łuszczycę przyznany przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w konkursie im. Prof. Zdzisława Ruszczaka, 2011

6. Dyplom za zaangażowanie w tworzenie rejestru pacjentów chorych na łuszczycę POLBIO przyznany przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, 2012
7. Grant naukowy przyznany przez American Academy of Dermatology, San Diego, 2012

Otrzymałem również liczne nagrody za prace prezentowane na zjazdach i kongresach międzynarodowych, w tym:

8. Nagroda przyznana przez International Society of Dermatology za pracę prezentowaną na 12th Prague Dermatology Symposium. Praga, 2006.
9. Nagroda przyznana przez International League of Dermatological Societies za pracę prezentowaną na 22nd World Congress of Dermatology. Seul, 2011
10. Nagroda przyznana przez International Society of Dermatology za pracę prezentowaną na XI International Congress of Dermatology & 42nd Annual National Conference of Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists (IADVL). New Delhi, 2013
11. Nagroda przyznana przez International League of Dermatological Societies za pracę prezentowaną na 22nd World Congress of Dermatology. Vancouver, 2015

f) staże i szkolenia

Uczestniczyłem w następujących stażach i szkoleniach zagranicznych:

- International Summer Academy of Practical Dermatology, Monachium, 2007
- Euroderm Excellence, Rzym 2010
- Dermatology Clinic, Bordeaux, 2011

Uczestniczyłem w licznych stażach i szkoleniach krajowych, głównie z zakresu dermatochirurgii oraz dermatologii estetycznej.

g) towarzystwa naukowe

Jestem założycielem i aktywnym członkiem:

- European Hidradenitis Suppurativa Foundation

Ponadto jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego
- European Academy of Dermatology and Venereology
- European Society for Dermatological Research
- International Society of Dermatology
- European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus

h) działalność dydaktyczna

Szkolenie przeddyplomowe:

Od 2005 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami III, IV roku Wydziału Lekarskiego oraz III i IV roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, w grupach polsko- oraz anglojęzycznych.

Ponadto, od 2011 prowadzę regularnie wykłady i jestem odpowiedzialny za przedmiot „Dermatologia I/II” w Państwowej Wyższej Szkole Zawodowej im. Angelusa Silesiusa w Wałbrzychu.

Szkolenie podyplomowe:

Aktywnie uczestniczę w szkoleniu podyplomowym lekarzy prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych: kursu wprowadzającego do dermatologii oraz kursu z onkologii dermatologicznej. Jestem kierownikiem specjalizacji jednego lekarza w zakresie dermatologii i wenerologii. Ponadto jestem odpowiedzialny za prowadzenie zajęć dla studentów studiów podyplomowych UM we Wrocławiu obejmującego zagadnienia Good Clinical Practice (GCP).

Od 2009 prowadzę kursy z zakresu dermatochirurgii w Podyplomowej Szkole Medycyny Estetycznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.

W roku 2012 uczestniczyłem jako wykładowca w cyklicznych szkoleniach i warsztatach edukacyjnych pt. „Dermatologia dla pediatrów”

W roku 2014 uczestniczyłem jako wykładowca w cyklicznych szkoleniach i warsztatach edukacyjnych pt. „Dermatologia w praktyce”

Od bieżącego roku prowadzę kursy szkoleniowe dla specjalistów z Europy z ramienia EADV - European Academy of Dermatology and Venereology, z zakresu *hidradenitis suppurativa*.

Autorstwo podręczników:

Jestem autorem 11 rozdziałów w 7 podręcznikach i współautorem 4 książek, za dwie z nich otrzymałem nagrody JM Rektora UM we Wrocławiu. Warto podkreślić, że podręcznik pt. „Łuszczycowe zapalenie stawów. Podejście interdyscyplinarne” stanowi unikatowe w skali kraju dzieło, które zostało stworzone dzięki ścisłej współpracy pracowników dwóch ośrodków UM we Wrocławiu - Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii oraz Katedry i Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych. Książka jest pierwszą pozycją na rodzimym rynku wydawniczym całościowo omawiającą aspekty patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne łuszczycowego zapalenia skóry - choroby przewlekłej i istotnie upośledzającej codzienne funkcjonowanie dotkniętych nią pacjentów. Niniejsza publikacja została bardzo dobrze przyjęta zarówno przez środowisko dermatologów, jak i reumatologów.

Jestem również współautorem dwóch dokumentów, stanowiących wytyczne dotyczące terapii rekomendowanej przez European Dermatology Forum oraz Polskie Towarzystwo Dermatologiczne. Są to odpowiednio prace:

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, **Matusiak Ł**, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, doi: 10.1111/jdv.12966. [Epub ahead of print]
2. Szepietowski J, Kapińska-Mrowiecka M, Kaszuba A, Langner A, Placek W, Wolska H, **Matusiak Ł**: Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol*. 2012; 99: 649-673

i) działalność organizacyjna i popularyzująca naukę

Działalność na rzecz Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Aktywny udział w przygotowaniach wniosku o przyznanie przez ministra właściwego do spraw zdrowia środków finansowych na zapewnienie wkładu własnego beneficjentowi projektu realizowanego w ramach Programu Operacyjnego PL07 Poprawa i lepsze dostosowanie ochrony zdrowia do trendów demograficzno-epidemiologicznych dofinansowanego z Mechanizmu Finansowego EOG i Norweskiego Mechanizmu Finansowego 2009-2014.

Organizacja konferencji, kongresów i zjazdów

Od początku mojej pracy zawodowej byłem głęboko zaangażowany w działalność organizacyjną na rzecz szkolenia lekarzy dermatologów, jak i lekarzy innych specjalności. Pod kierownictwem prof. dr hab. Jacka Szepietowskiego, nauczyłem się „warsztatu”, jak przygotowywać konferencje i zjazdy od strony merytorycznej i organizacyjnej. W czasie wieloletniej współpracy z Panem Profesorem, miałem możliwość i zaszczyt partycypować, jako członek komitetu organizacyjnego w wielu tego typu wydarzeniach naukowych, o różnym charakterze i rozmachu. Do najważniejszych z nich zaliczyć należy organizację:

- ESDaP 12th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Wrocław, 2007
- XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Sekcji Dermatologii PTd, IV Trójstronne Polsko-Czesko-Niemieckie Sympozjum Dermatologiczne. Wrocław, 2009
- Wrocławskie Spotkania z Dermatologią. Wrocław, 2012 (jako sekretarz)
- 10th EADV Spring Symposium "The burden of skin diseases". Kraków, 2013
- II Wrocławskie Spotkania z Dermatologią & Symposium „150th Anniversary of Josef Jadassohn's birth”. Wrocław, 2013
- Kontrowersje w Dermatologii, Zakopane, 2013
- Kontrowersje w Dermatologii, Bukowina Tatrzańska, 2014

Pozostała działalność popularyzująca naukę

Przez wiele lat byłem tłumaczem polskiej edycji miesięcznika *Journal Watch Dermatology*, czasopisma Massachusetts Medical Society, wydawcy *The New England Journal of Medicine*, unikatowej propozycji wydawniczej stworzonej w celu ułatwienia dermatologom dostępu do najnowszych osiągnięć ich specjalności – łącznie opracowałem 32 wydania tego czasopisma.

Wrocław, 16.03.2015

Łukasz Matusiak