

AUTOREFERAT

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

dr n. med. Joanna Salomon

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

1. Imię i Nazwisko

Joanna Salomon

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

- dyplom lekarza uzyskany z wynikiem bardzo dobrym - Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2000

- doktor nauk medycznych, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2005

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Stężenie substancji P, neuropeptydu Y oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry w okresie zaostrzenia i remisji”. (obroniona z wyróżnieniem)

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

- specjalista w dziedzinie dermatologii i wenerologii, 2008

Kierownik specjalizacji: Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

11. 2001 – 09.2005 – studia doktoranckie, dziedzina dermatologia i wenerologia, w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

10.2005 – 02.2009 - asystent w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

03.2009 do teraz – adiunkt w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

02.2009 – 09.2010 – wykładowca – nauczyciel akademicki, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Nysie

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 6 artykułów oryginalnych o łącznej punktacji: IF = 14.937 i MNiSW/KBN = 145 pkt.

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Jednotematyczny ciąg publikacji dotyczący białka YKL-40 pt. „Białko YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) w przewlekłych zapalnych chorobach skóry i rakach skóry” przedłożony jako rozprawa habilitacyjna.

b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

1. 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; 95: 736-737.

IF: 3.638

Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

2. Salomon J, Matusiak Ł, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) reflects the severity of symptoms in atopic dermatitis. J Immunol Res 2017; 2017: 5746031.

IF: 3.298

Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

3. Salomon J, Matusiak Ł, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) is a new biomarker of inflammation in psoriasis. Mediat Inflamm 2017; 2017: 9538451.

IF: 3.549

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

4. Salomon J, Piotrowska A, Matusiak Ł, Dzięgiel P, Szepietowski JC. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) expression in squamous cell skin cancer. Anticancer Res 2018; 38: 4753-4758.

IF: 1.865

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

5. **Salomon J**, Matusiak Ł, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) is a biomarker of severity of joint involvement in psoriatic arthritis. *Post Dermatol Alergol (Adv Dermatol Allergol)* 2018; 35: 485-489.

IF: 1.471

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

6. **Salomon J**, Piotrowska A, Matusiak Ł, Dzięgiel P, Szepietowski JC. Chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) is expressed in lesional skin in hidradenitis suppurativa. *In Vivo* 2019; 33: 141-143.

IF: 1.116

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

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

Wstęp

Białko YKL-40 (*chitynaza-3-1*, *chitinaze-3-like protein 1*) pozostaje w kręgu naukowych zainteresowań już od kilkunastu lat, jako marker związany z przewlekłym stanem zapalnym oraz procesami nowotworowymi. Białko to zostało wykryte *in vitro* w hodowli ludzkich komórek kostniakomięsaka, a nazwa pochodzi od trzech aminokwasów N-końca łańcucha peptydowego, czyli tyrozyny (Y), lizyny (K) i leucyny (L) oraz masy cząsteczkowej około 40 kDa. Ludzkie białko YKL-40 wykazuje duże podobieństwo do białek tego typu u innych ssaków, jak mysz, świnia, szczur czy świnka morska. Biorąc pod uwagę sekwencję aminokwasów, białko YKL-40 zalicza się do 18 rodziny hydrolaz glikozylowych. Jest to rodzina konserwatywnych protein, do której należy wiele białek enzymatycznych, w tym chitynazy spotykane u ssaków, ale także bakterii, grzybów, owadów czy roślin. YKL-40, na skutek mutacji w obrębie aktywnych domen, utraciło aktywność chitynolityczną, w związku z czym jego rola biologiczna u ludzi nie jest do końca poznana. Wiadomo, że proteina ta może wiązać chitynę, hialuronian oraz kolagen typu I.

Białko YKL-40 jest oznaczalne we krwi osób zdrowych. Wykazano ekspresję tej proteiny w różnych komórkach ludzkich, jak makrofagi, neutrofile, chondrocyty, fibroblasty, komórki śródbłónka, komórki mięśni gładkich czy komórki nabłonkowe. Prawdopodobnie te komórki są źródłem podstawowego stężenia białka YKL-40 obecnego w krwi. Jednakże w licznych chorobach o podłożu zapalnym oraz w wielu schorzeniach nowotworowych stężenie

omawianego białka we krwi chorych rośnie nawet kilkukrotnie w stosunku do stężeń obserwowanych u osób zdrowych. Praktycznie uznaje się YKL-40 za białko ostrej fazy, którego wzrost nie jest swoisty dla specyficznych procesów chorobowych, a raczej dla uogólnionego stanu zapalnego.

Biologiczna rola białka YKL-40 nadal nie jest wyjaśniona, niemniej jednak wiadomo, że proteina ta odgrywa rolę w wielu procesach. Uważa się, że YKL-40 jest czynnikiem stymulującym proliferację fibroblastów czy chondrocytów, tak więc może regulować rozwój tkanki łącznej. Ma to znaczenie między innymi w procesie gojenia ran czy przebudowie macierzy międzykomórkowej. To ostatnie zjawisko może wpływać na dynamikę rozwoju niektórych guzów litych oraz powstawania przerzutów poprzez wpływ na kształtowanie się mikrośrodowiska łącznotkankowego wokół tkanki nowotworowej. YKL-40 jest także czynnikiem różnicowania się komórek. Zostało to potwierdzone przede wszystkim w procesie różnicowania się monocytów do makrofagów tkankowych i ma znaczenie w chorobach przebiegających z przewlekłym procesem zapalnym, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto białko YKL-40 odgrywa rolę w procesie angiogenezy, prawdopodobnie przez wpływ na komórki śródbłonna oraz odgrywając rolę czynnika stymulującego komórki mięśni gładkich do migracji i adhezji. Proces ten może mieć kluczowe znaczenie w postępie schorzeń nowotworowych. YKL-40 może również pełnić rolę czynnika hamującego apoptozę, co również jest istotnym zjawiskiem w rozwoju nowotworów.

Ostatnio notuje się ogromne zainteresowanie proteiną YKL-40 w zakresie różnych dziedzin medycznych. Obserwuje się wzrost liczby doniesień, które potwierdzają wzmożoną ekspresję tkankową tego białka w różnych chorobach zapalnych i nowotworowych oraz wzrost stężenia YKL-40 we krwi pacjentów chorujących na różne schorzenia. Co więcej, obserwuje się korelację stężeń YKL-40 ze stopniem nasilenia wielu chorób, co pozwala na wykorzystanie tego czynnika w podejmowaniu decyzji w procesie terapeutycznym. Sugeruje się, że białko YKL-40 spełnia warunki uznania go za wartościowy biomarker w wielu procesach nowotworowych i zapalnych. Niemniej jednak, jak dotąd nie było wielu badań dotyczących białka YKL-40 w schorzeniach dermatologicznych, stąd moje zainteresowanie tym tematem.

Cel badań

Podstawowym celem prezentowanego cyklu habilitacyjnego jest pogłębienie wiedzy na temat białka YKL-40 w wybranych przewlekłych chorobach zapalnych i nowotworowych skóry. Cykl habilitacyjny posiada sześć celów szczegółowych oraz powiązanych z nimi tematów badań, z których każdy stanowi podstawę jednego z doniesień naukowych, tworzących cykl:

1. Ocena surowiczego stężenia białka YKL-40 u pacjentów chorujących na trądzik odwrócony i oszacowanie czy białko to może spełniać kryteria biomarkera tego schorzenia
2. Ocena surowiczego stężenia białka YKL-40 w atopowym zapaleniu skóry
3. Ocena surowiczego stężenia białka YKL-40 u pacjentów chorujących na łuszczycę zwykłą w kontekście koncepcji łuszczycy jako ogólnozapalnej choroby organizmu
4. Ocena ekspresji białka YKL-40 w tkankach raka kolczystokomórkowego skóry
5. Ocena surowiczego stężenia białka YKL-40 w łuszczycowym zapaleniu stawów w kontekście wykorzystania go w procesie diagnostyki i monitorowania schorzenia
6. Ocena ekspresji białka YKL-40 w zmienionych zapalnie tkankach w przebiegu trądziku odwróconego

Wyniki i omówienie badań

Ad 1. (artykuł nr 1 cyklu)

Trądzik odwrócony (*Hidradenitis suppurativa* – HS) jest przewlekłą chorobą zapalną okolic wyprzeniowych o częstości występowania około 1% w populacji, która znacząco wpływa na jakość życia pacjentów. Ocenę nasilenia choroby dokonuje się głównie na podstawie obrazu klinicznego. Istnieją różne skale służące do oceny aktywności choroby i stopnia odpowiedzi na leczenie, jednakże wszystkie mają swoje ograniczenia w codziennej praktyce. Jak dotąd nie ma biomarkerów wykorzystywanych w rutynowej praktyce, które ułatwiałyby ocenę nasilenia choroby oraz monitorowanie progresji lub remisji objawów. W dotychczasowych doniesieniach oceniano przydatność takich substancji jak rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 czy białko S100A8/A9. Celem obecnej pracy była ocena stężenia białka YKL-40 w surowicy pacjentów chorujących na HS oraz ocena korelacji tego parametru ze stopniem nasilenia choroby.

Badania przeprowadzono na grupie 61 chorych z HS rozpoznanym na podstawie kryteriów klinicznych. Zaawansowanie choroby oceniano według trzystopniowej skali zaproponowanej

przez Hurleya. Pacjenci z chorobami towarzyszącymi lub stosujący leki mogące zakłócać wyniki badań zostali wykluczeni z grupy badanej. Grupę kontrolną, porównywalną względem płci i wieku z grupą chorych, stanowiło 26 zdrowych ochotników. Badanie wykazało, że stężenie białka YKL-40 w surowicy chorych na HS było znacząco wyższe niż u osób zdrowych. Średnie stężenie u pacjentów było około dwa razy wyższe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 50.5 ± 49.6 ng/ml i 26.4 ± 20.3 ng/ml, $p < 0,001$). Co więcej, wykazano również zależność badanego parametru od stopnia zaawansowania choroby – obserwowano znaczące różnice stężenia surowiczego YKL-40 pomiędzy grupami w różnym stadium choroby. Istotne różnice statystyczne odnotowano między I i III oraz między II i III stadium zaawansowania zmian skórnych. Stężenie YKL-40 u pacjentów z HS korelowało także z innymi parametrami stanu zapalnego jak CRP ($p < 0,0001$) czy leukocytoza ($p = 0,008$).

Badanie pokazało, że YKL-40 jest bardziej wartościowym i czułym wskaźnikiem oceny stopnia nasilenia stanu zapalnego w HS niż inne parametry, w tym białko CRP, które jak dotąd jest najpowszechniej stosowane w tym celu w rutynowej praktyce codziennej. W badanej grupie pacjentów znacząca ich część miała wartości leukocytozy i białka CRP w granicach normy (odpowiednio 72% i 45% pacjentów). Poza tym wskaźniki pola pod krzywą (AUC), dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) i negatywnej wartości predykcyjnej (NPV) dla tych parametrów były niższe niż dla YKL-40. Podwyższone wartości YKL-40 u pacjentów chorujących na HS mogłyby wynikać z różnych przyczyn. Pierwszą z nich może być stan zapalny powstały w skórze w wyniku procesu chorobowego. Drugą przyczynę może stanowić rozwijająca się w obrębie zmian chorobowych infekcja bakteryjna, wtórna do choroby pierwotnej. Wymienione czynniki są czynnikami lokalnymi, które zapewne powodują wydzielanie prozapalnych cytokin oraz migrację komórek zapalnych. Niewykluczone również, że w przebiegu schorzenia wytwarza się uogólniona reakcja zapalna, która ma odzwierciedlenie w wyższych surowiczych wartościach białka YKL-40, jakkolwiek brak istotnej różnicy badanego parametru między pacjentami w I stadium choroby i osobami zdrowymi może sugerować istotność zmian skórnych dla podniesienia wartości YKL-40 w surowicy chorych. Nie należy jednak zapominać, że pacjenci chorujący na HS są bardziej predysponowani do rozwoju zespołu metabolicznego, o którym wiemy, że może być przyczyną reakcji zapalnej. W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzano podwyższony poziom YKL-40 we krwi pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 czy choroby sercowo-naczyniowe. Żaden z pacjentów uczestniczący w prezentowanym badaniu

nie miał zdiagnozowanych chorób metabolicznych, a zatem możemy uznać, że podwyższony poziom białka YKL-40 miał ścisły związek ze zmianami skórными w przebiegu HS.

Wyniki prezentowanej pracy wskazują na wyraźny wpływ zapalnych zmian skórnych powstałych w przebiegu HS na wzrost surowiczego stężenia białka YKL-40, a wartości tego parametru wzrastają wraz ze stopniem zaawansowania zmian chorobowych. Zatem białko YKL-40 może być cennym i czułym wskaźnikiem ułatwiającym ocenę aktywności zmian zapalnych w przebiegu HS, co mogłoby znaleźć zastosowanie przy podejmowaniu decyzji w procesie terapeutycznym oraz w monitorowaniu przebiegu choroby. Przedstawione badanie jest nowatorskie, dotychczas nie badano znaczenia YKL-40 w HS oraz nie analizowano jego potencjalnej przydatności w praktyce klinicznej w tym schorzeniu. Po raz pierwszy wykazano, że stężenie surowicze YKL-40 u pacjentów z HS jest podwyższone i po raz pierwszy został poruszony aspekt przydatności tej proteiny w praktyce klinicznej u pacjentów z HS.

Ad 2. (artykuł nr 2 cyklu)

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest chorobą zapalną o wieloczynnikowej patogenezie, związaną z podwyższonym ryzykiem wystąpienia IgE-zależnej nadwrażliwości. Rozwój objawów zależy od genetycznie uwarunkowanej niewydolności bariery naskórkowej, współistnienia zaburzeń immunologicznych oraz czynników środowiskowych. U pacjentów z AZS obserwuje się dysregulacje w zakresie mechanizmów wrodzonej i nabytej odporności. Uważa się, że szczególną rolę odgrywają limfocyty Th2, które są elementem nacieku zapalnego w skórze zmienionej chorobowo, być może jako komórki naiwne, zaktywowane poprzez receptory TLR lub jako limfocyty skierowane przeciwko specyficznym antygenom. Th2 są źródłem wielu cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny IL-5 czy IL-13. Wiele już wiadomo na temat patomechanizmów AZS, jednak wiedza ta nie jest kompletna. Nie ma też specyficznych dla AZS biomarkerów, które mogłyby potwierdzać diagnozę. Białko YKL-40, mające swój udział w wielu procesach, jest między innymi uważane za wskaźnik stanu zapalnego. Jednak ostatnio pojawiły się też doniesienia wykazujące, że proteina ta jest związana z atopią i wpływa na Th2 zależne mechanizmy odporności, zarówno wrodzone jak i nabyte. Białko YKL-40 było już przedmiotem badań w astmie i alergicznym nieżycie nosa, gdzie wykazano, że może ono być zaangażowane w patomechanizm tych schorzeń. Nie było do tej pory doniesień o roli YKL-40 w AZS. Stąd przedmiotem prezentowanej pracy była ocena surowiczego stężenia białka YKL-40 u pacjentów z AZS.

Badanie przeprowadzono na grupie 59 pacjentów z AZS, rozpoznanym na podstawie kryteriów klinicznych (Hanifin i Rajka). Ponad połowa pacjentów oprócz AZS miała też objawy innych chorób z kręgu atopii, takich jak astma, alergiczny nieżyt nosa czy zapalenie spojówek. Stopień nasilenia choroby oceniano za pomocą wskaźnika SCORAD, który wyniósł średnio $49,1 \pm 16,3$ punktów. Ponadto oceniano natężenie świądu za pomocą skali VAS (Visual Analogue Scale), a średnia wartość świądu była na poziomie $6,7 \pm 2,2$ punktów. Pacjenci w chwili badania nie mieli cech infekcji, w tym klinicznie widocznych objawów wtórnej impetiginizacji. Oznaczanie stężenia białka YKL-40 wykonywano za pomocą metody ELISA. Wyniki badania pokazały, że średnia wartość osoczowego stężenia YKL-40 u pacjentów z AZS była znacząco wyższa niż u zdrowych ochotników (odpowiednio 60,6 ng/ml i 25,5 ng/ml, $p < 0,000001$). Ponadto badany parametr istotnie korelował z nasileniem zmian skórnych w AZS oraz ze świądem. Obecność dodatniego wywiadu w kierunku innych chorób z kręgu atopii nie miała istotnego wpływu na wyniki. Białko YKL-40 nie korelowało z parametrami laboratoryjnymi, takimi jak poziom IgE, eozynofilia, CRP czy leukocytoza.

Według mojej wiedzy nie było jak dotąd żadnych prac na ten temat roli białka YKL-40 w AZS. Pojawiały się jednak doniesienia o udziale białka YKL-40 w mechanizmach alergicznych typu 2 oraz w zjawisku atopii. Na modelu zwierzęcym pokazano, że YKL-40 jest niezbędne dla rozwoju reakcji alergicznej typu Th2: u myszy z genetycznym defektem genu kodującego białko YKL-40 stwierdzono istotne zaburzenia odpowiedzi Th2, indukowanej antygenem lub interleukiną IL-13, przy czym obecność transgenicznego YKL-40 w naskórku tych myszy powodowało powrót tych procesów do normy. Pojawiły się również badania dotyczące polimorfizmu genu kodującego YKL-40 u ludzi (CHI3L1), które pokazały, że niektóre mutacje w obrębie pojedynczych nukleotydów mogą być związane z podwyższonym ryzykiem występowania atopii. Ponadto stwierdzono podwyższone stężenie YKL-40 we krwi pacjentów chorujących na astmę oraz pokazano korelację tego parametru z klinicznymi parametrami nasilenia choroby. Autorzy tych doniesień sugerują, że podwyższone wartości YKL-40 u pacjentów z astmą mogą mieć związek ze stanem zapalnym oraz procesem przebudowy tkanek w obrębie oskrzeli, jednakże niektóre z badań uwidocznily szczególnie związek YKL-40 z astmą atopową i specyficzną korelację tego parametru z obecnością atopii. W innym ciekawym badaniu pokazano podwyższone stężenie YKL-40 w wykrztuszanej wydzielinie oskrzelowej po prowokacji antygenowej u pacjentów z astmą atopową. Udział białka YKL-40 w patomechanizmach związanych z atopią wykazano także u

pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, gdzie stwierdzono podwyższoną ekspresję tej proteiny w błonie śluzowej nosa.

W prezentowanej przeze mnie pracy podjęty został temat udziału YKL-40 w atopii skórnej. Badanie jest nowatorskie, ponieważ po raz pierwszy pokazuje podwyższone stężenie białka YKL-40 u pacjentów z AZS oraz korelację tego parametru z nasileniem zmian skórnych, a także ze świądem, który jest najważniejszym objawem subiektywnym w AZS. Praca uzupełnia dotychczasową wiedzę na temat udziału YKL-40 w mechanizmach odpowiadających za rozwój atopii.

Ad 3. (artykuł nr 3 cyklu)

Łuszczyca jest często spotykaną chorobą zapalną skóry, uwarunkowaną genetycznie i modyfikowaną przez czynniki środowiskowe. Przebieg choroby jest nieprzewidywalny. Ostatnio łuszczyca nie jest uważana za schorzenie ograniczone wyłącznie do skóry, ale pojawiła się koncepcja rozumienia tej choroby jako ogólnoustrojowej choroby zapalnej, która związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schorzeń towarzyszących, cechujących się współistnieniem przewlekłego stanu zapalnego. Najczęściej współwystępuje łuszczycowe zapalenie stawów, ale także choroby sercowonaczyniowe, cukrzyca, dna moczanowa, swoiste zapalenia jelit i inne. Stopień nasilenia łuszczycy wraz z istnieniem schorzeń towarzyszących decyduje o rokowaniu. Dlatego słuszne jest poszukiwanie nowych, czułych biomarkerów, które odzwierciedlałyby zarówno stopień aktywności łuszczycy jak i nasilenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Jak dotąd białko YKL-40 było przedmiotem badań w innych chorobach zapalnych, takich jak: swoiste zapalenia jelit, zapalenia stawów o różnym podłożu, wirusowe zapalenia wątroby czy choroby sercowonaczyniowe. Pojawiły się również pierwsze doniesienia na temat stężeń białka YKL-40 we krwi pacjentów z łuszczycą, jednak wyniki tych badań nie były jednoznaczne. Dlatego celem prezentowanej pracy było zbadanie osocznego stężenia YKL-40 u pacjentów z łuszczycą zwykłą i ocena użyteczności tego parametru jako biomarkera stanu zapalnego związanego z tym schorzeniem.

Badanie wykonano na grupie 55 chorych na łuszczycę zwykłą, bez komponenty łuszczycowego zapalenia stawów. Oceny nasilenia łuszczycy dokonywano obliczając wskaźnik PASI oraz Body Surface Area (BSA). Średnie wartości PASI wynosiły $10,8 \pm 6,8$ punktów, a średnie wartości BSA – $19,13 \pm 17$ %. Grupę kontrolną stanowiło 37 zdrowych ochotników, dopasowanych pod względem płci i wieku do grupy badanej. Oznaczanie surowiczego poziomu YKL-40 wykonywano za pomocą metody ELISA. Wyniki badań

pokazały, że wartości surowiczego stężenia białka YKL-40 u pacjentów z łuszczycą znacząco przewyższały wartości w grupie kontrolnej ($p < 0,00001$). Średnie stężenie tego biomarkera u chorych było około czterokrotnie wyższe niż u osób zdrowych (odpowiednio $107 \pm 77,7$ ng/ml i $25,5 \pm 18,5$ ng/ml), aczkolwiek nie korelowało z nasileniem zmian skórnych. Prezentowane badanie jednoznacznie pokazało, że łuszczycą może być powodem podwyższonego stężenia YKL-40 w surowicy. Dotychczas dostępne doniesienia na ten temat dostarczały niejednoznaczne wnioski. W dwóch badaniach autorzy raczej przychylali się do tezy, że stężenie YKL-40 jest w łuszczycy podwyższone, ale dwa inne badania zaprzeczały tej hipotezie. Należałoby się jednak zastanowić nad interpretacją wyniku prezentowanego badania. Podwyższone stężenie YKL-40 nie wydaje się odzwierciedlać w prosty sposób stanu zapalnego w obrębie skóry, ponieważ nie wykazano istotnej korelacji surowiczego stężenia YKL-40 z nasileniem zmian skórnych. Parametr ten może być jednak wskaźnikiem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w przebiegu tego schorzenia, co wydaje się być niemniej ważne. W dotychczasowych doniesieniach potwierdzano, że białko YKL-40 jest szczególnie podwyższone u pacjentów z łuszczycą obarczonych wyższym ryzykiem schorzeń sercowonaczyniowych i dysfunkcji śródbłonka. Co więcej, w mojej pracy YKL-40 prezentuje się jako bardziej czuły parametr stanu zapalnego niż białko CRP czy leukocytoza. W obrębie badanej grupy pacjentów z łuszczycą wartości CRP były powyżej normy jedynie u 20% chorych, a wartości leukocytozy – u 7,3% chorych. Biorąc pod uwagę optymalny punkt odcięcia na krzywej ROC, oznaczonej w prezentowanym badaniu, możemy uznać, że 81,8% pacjentów z łuszczycą miało podwyższone stężenie białka YKL-40, co świadczy o dużej czułości tego parametru jako wskaźnika zapalenia. Zjawisko to może mieć ważne inklinacje kliniczne. Jeśli wysokie stężenie białka YKL-40 w surowicy krwi świadczy o bardziej aktywnej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u pacjentów z łuszczycą, może to być odzwierciedleniem wyższego ryzyka rozwoju innych schorzeń towarzyszących o podłożu zapalnym, a zatem może pomóc ustalić rokowania. Taka wiedza jest istotna przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, w szczególności dotyczących wprowadzania leczenia ogólnego u pacjentów z łuszczycą. Według mojej wiedzy ten aspekt zagadnienia nie był dotychczas poruszany, a prezentowana praca jako pierwsza proponuje wykorzystanie YKL-40 w ocenie nasilenia ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy i w procesie stratyfikacji leczenia.

Ad 4. (artykuł nr 4 cyklu)

Rola białka YKL-40 w rozwoju nowotworów nie jest do końca poznana, chociaż są mocne przesłanki ku temu, aby sądzić, że ta proteina pobudza proliferację komórek nowotworowych, ogrywa rolę czynnika hamującego apoptozę, bierze udział w angiogenezie oraz wpływa na modulację macierzy łącznotkankowej wokół guza. Zatem YKL-40 może być uznane za czynnik ułatwiający rozwój guza nowotworowego oraz przerzutów. W dotychczas dostępnym piśmiennictwie światowym jest wiele doniesień na temat YKL-40 w różnych nowotworach. Notowano wysokie osoczowe stężenie YKL-40 w takich guzach jak rak płuca, jajnika, endometrium, nerki, jelita grubego, piersi, czerniaku i wielu innych. W większości z tych nowotworów udało się stwierdzić zależność między badanym parametrem a stanem zaawansowania choroby oraz długością przeżycia. W licznych badaniach dotyczących ekspresji tkankowej YKL-40 wykazano obecność tej proteiny w komórkach czerniaka, raka nerki, endometrium, piersi, glejakach, kostniakomięsakach, mięsakach oraz rakach kolczystokomórkowych w obrębie głowy, szyi i przełyku. W większości doniesień autorzy sugerowali, że białko YKL-40 spełnia warunki bardzo dobrego biomarkera, który wraz z innymi parametrami mógłby służyć ocenie zaawansowania nowotworu, szacowaniu rokowania oraz monitoringu wznowy. Pojawiły się nawet sugestie, że białko YKL-40 mogłoby być celem nowych terapii przeciwnowotworowych. Jak dotąd nie było doniesień na temat białka YKL-40 w rakach skóry. Zatem tematem prezentowanej pracy było zbadanie ekspresji tej proteiny w tkankach raka kolczystokomórkowego skóry.

Jest to badanie retrospektywne, wykonane z wykorzystaniem bloczków parafinowych zawierających tkanki raka kolczystokomórkowego skóry, potwierdzonego badaniem histologicznym. Do badania użyto próbek 38 pacjentów, o średniej wieku 78,8 lat. Głębokość nacieku nowotworowego wahała się między 0,5 a 18 milimetrów. Długość trwania zmian skórnych była bardzo zróżnicowana i wynosiła od 6 tygodni do 6 lat. Żaden z pacjentów nie miał przerzutów poza ognisko pierwotne. W celu oznaczenia ekspresji tkankowej YKL-40 zastosowana została metoda immunohistochemiczna (IHC), już wcześniej opracowana w Zakładzie Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Jako próbę dodatnią użyto dwóch preparatów raka piersi, które powinny wykazywać silną ekspresję badanej proteiny. W celu porównawczym reakcję IHC wykonano również na dwóch preparatach skóry zdrowej. Ocenę ekspresji białka YKL-40 dokonywano za pomocą skali Remmele i Stegner, która uwzględnia nie tylko intensywność pozytywnej reakcji, ale także liczbę komórek wykazujących ekspresję.

We wszystkich preparatach raka kolczystokomórkowego skóry wykazano ekspresję YKL-40. Pozytywna reakcja widoczna była w cytoplazmie komórek rakowych. W tych preparatach, w których był uwidoczniony naciek zapalny wokół tkanki nowotworowej, ekspresja YKL-40 była widoczna również w komórkach zapalnych nacieku. Intensywność reakcji IHC według zastosowanej skali wynosiła od 1 do 8 punktów (przy maksimum 12 punktów). Odsetek komórek rakowych wykazujących ekspresję YKL-40 wahał się w granicach 10-80%. Ekspresja badanego białka nie korelowała w żaden sposób z parametrami klinicznymi czy histologicznymi. W preparatach raka piersi wykazano silną pozytywną reakcję IHC. W preparatach skóry zdrowej wykazano słabą reakcję, głównie w obrębie warstwy podstawnej naskórka, co jest zgodne z wcześniej opisywaną fizjologiczną ekspresją YKL-40 w ludzkich tkankach.

Jest to pierwsze doniesienie na temat ekspresji YKL-40 w raku kolczystokomórkowym skóry. Wcześniej opisywano ekspresję badanego białka w rakach kolczystokomórkowych krtani, gardła, jamy ustnej i przełyku. Ogólnie w tego typu nowotworach stwierdza się dodatnią reakcję IHC w kierunku obecności białka YKL-40 w ponad 80% przypadków. Co więcej, w pracach tych oznaczano także osoczowe stężenie białka YKL-40, które pozytywnie korelowało ze złym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia. Nie stwierdzono jednak korelacji między stężeniem YKL-40 we krwi a ekspresją tkankową tego białka.

Prezentowana praca ma charakter nowatorski, ponieważ po raz pierwszy pokazano, że komórki raka kolczystokomórkowego skóry oraz komórki nacieku okołonowotworowego mogą być źródłem proteiny YKL-40. Z uwagi na retrospektywny charakter pracy, niemożliwe było oznaczanie tego parametru we krwi pacjentów. W celu dokładniejszego ustalenia wartości YKL-40 w diagnostyce i monitorowaniu schorzenia potrzebne są dalsze badania o charakterze prospektywnym.

Ad 5. (artykuł nr 5 cyklu)

Łuszczycowe zapalenie stawów jest najczęstszą chorobą współistniejącą z łuszczycą zwykłą z częstotliwością występowania wynoszącą nawet do 40% pacjentów z łuszczycą. W znakomitej większości przypadków objawy skórne wyprzedzają pojawienie się zapalenia stawów, jednakże u niektórych pacjentów łuszczycy stawowa może się pojawić jednocześnie z łuszczycą skóry, a nawet wcześniej. Rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów w wielu przypadkach nie jest oczywiste, tym bardziej, że nie ma specyficznego wskaźnika laboratoryjnego potwierdzającego diagnozę. Rozpoznanie zazwyczaj ustala się na podstawie

objawów zapalenia stawów z towarzyszącymi zmianami skórnymi typowymi dla łuszczycy, podwyższenia wskaźników stanu zapalnego oraz wyników badań obrazowych, w których nieprawidłowości nie muszą być widoczne we wczesnych etapach choroby. Stąd wynika celowość poszukiwania nowych wskaźników laboratoryjnych, które mogłyby być pomocne w szybszym ustaleniu diagnozy. Wiadomo, że białko YKL-40 jest wydzielane przez chondrocyty oraz komórki synowialne. Poza tym zostało już dowiedzione, że parametr ten ulega podwyższeniu w chorobach zapalnych stawów, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba zwyrodnieniowa, a co więcej często koreluje z aktywnością choroby. Stąd YKL-40 od jakiegoś czasu jest uważany za biomarker zapalenia stawów, nawet we wczesnych fazach choroby. Celem obecnej pracy było zbadanie stężenia białka YKL-40 w surowicy chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w kontekście wykorzystania tego parametru w diagnostyce i monitorowaniu tego schorzenia.

Badanie przeprowadzono na grupie 42 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria kliniczne łuszczycowego zapalenia stawów (CASPAR). Oceniano aktywność choroby za pomocą wskaźnika DAS 28-CRP, który średnio wyniósł $3,97 \pm 0,93$ punktów. Pacjentów podzielono na 3 grupy uwzględniając wartość wskaźnika DAS 28-CRP według kryteriów ARA: grupa I o niskiej aktywności choroby (DAS 28 2,6-3,2 punktów), grupa II o średniej aktywności choroby (DAS 28 3,3-5,1 punktów) i grupa III o wysokiej aktywności choroby (DAS 28 powyżej 5,1 punktów). Dodatkowo dokonano oceny nasilenia zmian skórnych stosując wskaźniki PASI i BSA. Średnie wartości tych wskaźników wynosiły odpowiednio $10,2 \pm 8,6$ punktów i $19,6 \pm 20,7$ %. Pacjenci nie chorowali na schorzenia mogące wpłynąć na wyniki badań. Grupę kontrolną stanowiło 37 zdrowych ochotników z ujemnym wywiadem w kierunku zapaleń stawów. Surowicze stężenie YKL-40 oznaczano metodą ELISA. W prezentowanej pracy wykazałam, że stężenie YKL-40 w surowicy chorych na łuszczycowe zapalenie stawów było znacząco wyższe niż w grupie osób zdrowych ($p < 0,0001$). Ponadto badanie uwidocznilo zależność między stężeniem YKL-40 w surowicy pacjentów i aktywnością łuszczycowego zapalenia stawów ($p = 0,037$).

Jak dotąd doniesienia dotyczące roli białka YKL-40 w łuszczycowym zapaleniu stawów są dość ograniczone. W dwóch z dotychczas dostępnych doniesień porównywano surowicze stężenie YKL-40 u pacjentów z łuszczycą z objawami stawowymi i bez tych objawów. Autorzy obserwowali podwyższone wartości badanego parametru u 17% chorych z łuszczycą zwykłą oraz u 43% pacjentów z łuszczycą stawową. Co więcej, średnie stężenie białka YKL-40 w surowicy krwi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów było wyższe niż w grupie

chorych jedynie z objawami skórnymi. Zatem wydaje się, że komponenta stawowa łuszczycy znacząco wpływa na podwyższenie surowiczego stężenia YKL-40, jednakże komponenta skórna również nie pozostaje bez wpływu na badany parametr. Prawdopodobnie obecność łuszczycowego zapalenia stawów decyduje o większej aktywności uogólnionej reakcji zapalnej organizmu.

Prezentowana praca jest jedną z nielicznych prac podejmujących temat białka YKL-40 w łuszczycowym zapaleniu stawów. Jej wyniki pogłębiają dotychczasową wiedzę na ten temat i potwierdzają, że parametr ten jest znacząco podwyższony u chorych z łuszczycą stawową. Biorąc pod uwagę optymalny punkt odcięcia na krzywej ROC, która była zaprezentowana w badaniu, można uznać, że u około 74% badanych pacjentów stężenie białka YKL-40 było podwyższone. Ponownie okazało się, że surowiczy poziom YKL-40 jest podwyższony u większego odsetka pacjentów niż inne powszechnie stosowane parametry stanu zapalnego. W badanej grupie pacjentów poziom białka CRP był powyżej normy u 47,6% pacjentów, a leukocytozy – odpowiednio u 9,5% pacjentów. Ponadto w badaniu wykazano korelację stężenia YKL-40 ze wskaźnikiem DAS 28, co według mojej wiedzy zostało zademonstrowane po raz pierwszy. Zatem białko YKL-40 mogłoby być biomarkerem zapalenia stawów w łuszczycy, bardziej czułym niż dotychczas stosowane parametry.

Ad 6. (artykuł nr 6 cyklu)

Ostatnia praca z cyklu habilitacyjnego jest kontynuacją tematu podjętego w pierwszym z artykułów i dotyczy trądziku odwróconego (*Hidradenitis suppurativa* - HS). Jak już wcześniej wspomniano, jest to przewlekła choroba znacząco wpływająca na jakość życia pacjentów i wciąż jest potrzeba szukania dobrych biomarkerów, których oznaczanie mogłoby ułatwić ocenę aktywności choroby i stopnia reakcji na leczenie. W pierwszej pracy cyklu zostało pokazane, że osoczowe stężenie YKL-40 u pacjentów z HS jest znacznie podwyższone i koreluje ze stopniem nasilenia choroby. Dlatego celem obecnej pracy była ocena ekspresji YKL-40 w zmienionych zapalnie tkankach w przebiegu tego schorzenia. Badanie przeprowadzono z udziałem 7 pacjentów chorujących na HS, rozpoznanego według uznanych kryteriów klinicznych. Od każdego pacjenta pobrano biopsję ze skóry zmienionej chorobowo oraz ze skóry zdrowej z otoczenia zmian. Średnia wieku pacjentów wynosiła 37,1 lat. Pięciu pacjentów charakteryzowało się nadwagą lub otyłością, a średnia wartość BMI (*body mass index*) liczyła 28,6 kg/m². Stan aktywności choroby oceniano za pomocą skali Hurley – czterech pacjentów miało schorzenie w stadium II, trzech pacjentów – w stadium III.

Ekspresję tkankową badano przy zastosowaniu metody immunohistochemicznej (IHC). Jako prób kontrolnych użyto dwóch preparatów raka piersi oraz dwóch preparatów skóry zdrowej. We wszystkich preparatach pobranych ze skóry zmienionej chorobowo uwidoczniło się nacieki zapalne o różnym stopniu nasilenia. W obrębie komórek zapalnych nacieku, głównie leukocytów i limfocytów, obserwowano silną ekspresję cytoplazmatyczną białka YKL-40. Pozytywną reakcję IHC stwierdzono we wszystkich badanych preparatach. W skórze pobranej z otoczenia zmian chorobowych wzór ekspresji YKL-40 był podobny do tego, jaki był obecny w skórze zdrowej. W preparatach, w których znajdowano skąpe nacieki zapalne, komórki nacieku wykazywały ekspresję YKL-40. W preparatach porównawczych, czyli w tkance raka piersi wykazano silną pozytywną reakcję IHC na obecność białka YKL-40. W preparatach skóry zdrowej uwidoczniło się słabą pozytywną reakcję, głównie w obrębie warstwy podstawnej naskórka, co jest reakcją fizjologiczną.

We wcześniej opublikowanym artykule dyskutowaliśmy o przydatności YKL-40 w ocenie nasilenia i monitorowaniu HS. Pokazaliśmy zależność tego parametru od nasilenia klinicznego zmian skórnych oraz jego wysoką czułość w porównaniu do innych parametrów stanu zapalnego. Zastanawialiśmy się również czy wysokie osoczowe stężenie YKL-40 jest wynikiem miejscowej reakcji zapalnej ze współistniejącą infekcją bakteryjną czy raczej jest to rezultat uogólnionej reakcji ogólnoustrojowej. W świetle wyników ostatniej pracy można stwierdzić, że komórki nacieku zapalnego w obrębie zmian skórnych w przebiegu HS, wykazując silną ekspresję YKL-40, mogą być potencjalnym źródłem tego białka i w znacznym stopniu stanowić bezpośrednią przyczynę jego podwyższonego stężenia we krwi pacjentów z HS. Jest to ponowne potwierdzenie, że YKL-40 może być wykorzystany w ocenie nasilenia aktywności choroby i stopnia odpowiedzi na leczenie.

Praca jest pierwszym doniesieniem, w którym pokazano obecność ekspresji YKL-40 w zmienionych zapalnie tkankach w przebiegu HS i stanowi dopełnienie poprzedniego artykułu zajmującego się tym tematem.

Podsumowanie i wnioski

Białko YKL-40 pozostaje w kręgu zainteresowań naukowych już od kilkunastu lat. Ponieważ w toku ewolucji utraciło swoją aktywność enzymatyczną, jego obecna rola nie jest do końca wyjaśniona. Wydaje się jednak, że jest ona niebagatelna, ponieważ wiele różnych stanów chorobowych powoduje zwiększenie stężenia tej proteiny we krwi. Przede wszystkim YKL-40 jest związane z przewlekłym stanem zapalnym. W zasadzie można uznać tę proteinę za

białko ostrej fazy, czyli kolejny parametr stanu zapalnego. Jego podwyższone stężenie nie odpowiada specyficznym jednostkom chorobowym lecz jest raczej wykładnikiem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w przebiegu różnych schorzeń. Wysokie osoczowe stężenie YKL-40 stwierdzano w wielu chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenia stawów o innej etiologii, zapalenia jelit, wątroby, stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 2, schorzenia sercowo-naczyniowe i wiele innych. Wysokie poziomy YKL-40 oznaczano także w innych płynach ustrojowych, jak w płynie mózgowo-rdzeniowym w stwardnieniu rozsianym, w płynie stawowym w chorobach stawów czy wydzielinie oskrzelowej w astmie. Jak dotąd nie pojawiło się wiele doniesień dotyczących roli tego białka w zapalnych schorzeniach dermatologicznych, stąd moje zainteresowanie tym tematem.

Pierwsza praca z cyklu pokazuje, że białko YKL-40 spełnia kryteria dobrego biomarkera w trądziku odwróconym (HS). Za poparciem tezy przemawiają takie fakty jak stwierdzenie podwyższonego osoczowego stężenia tego białka u pacjentów chorujących na HS, stwierdzenie korelacji jego stężenia ze stopniem aktywności choroby oraz wysoka czułość badanego parametru, wyższa niż dotychczasowo powszechnie oznaczane wykładniki stanu zapalnego. Praca ma wielką wartość, gdyż jest niewiele biomarkerów HS, w stosunku do których korelacja z nasileniem zmian skórnych została jednoznacznie potwierdzona. Uzupełnieniem tej pracy jest szósty artykuł cyklu, który pokazuje, że źródłem podwyższonego stężenia YKL-40 w surowicy chorych na HS, w całości lub przynajmniej w dużej części jest lokalna reakcja zapalna, jaka zachodzi w tkance objętej procesem chorobowym. W tym doniesieniu wykazano obecność znaczącej ekspresji tkankowej białka YKL-40 w HS, która może mieć wpływ na osoczowe stężenie tego parametru, co uzasadnia wcześniej stwierdzoną korelację stężenia YKL-40 z nasileniem zmian skórnych. Obie prace mają charakter nowatorski, są pierwszymi doniesieniami na ten temat i wykorzystują dwie metody oznaczania białka YKL-40 u pacjentów z HS. Można uznać, że oznaczanie białka YKL-40 u pacjentów z HS mogłoby być wartościową procedurą w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych czy też monitorowania przebiegu leczenia.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest również przewlekłą zapalną chorobą skóry, o stosunkowo dużej częstości występowania, głównie w populacji dziecięcej, gdzie wskaźniki sięgają nawet kilkunastu procent. Rola białka YKL-40 w kontekście tego schorzenia wydaje się być szczególnie interesująca, ponieważ oprócz spodziewanej funkcji parametru stanu zapalnego, proteina ta prawdopodobnie uczestniczy w regulacji odporności natywnej i nabytej. Z dotychczasowych doniesień wynika, że YKL-40 jest związane z mechanizmami

Th2-zależnymi oraz ulegało podwyższeniu w krwi pacjentów chorujących na inne choroby z kręgu atopii. W drugiej pracy z cyklu zajmuję się tematem zachowania się białka YKL-40 u pacjentów z AZS. Jest to nowatorskie badanie, ponieważ jak dotąd nikt nie zajmował się tym zagadnieniem. W pracy po raz pierwszy pokazano, że stężenie tej proteiny rośnie w osoczu pacjentów chorujących na AZS i to niezależnie od obecności innych lokalizacji narządowych atopii. Tak więc badanie udowadnia, że komponenta skórna jest niezależnym czynnikiem powodującym podwyższenie osoczkowego stężenia YKL-40 u pacjentów atopowych. Prezentowane badanie pogłębia wiedzę na temat YKL-40 w chorobach atopowych i może być inspiracją do dalszego zgłębiania tematu, a szczególnie próby ustalenia rzeczywistego znaczenia białka YKL-40 w tym skomplikowanym pod względem patogenetycznym schorzeniu skóry, jakim jest AZS.

Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, występującą z częstością około 2-3 % w populacji. Ostatnio nie postrzega się tej choroby jedynie jako problemu skórniego. Pojawiła się koncepcja łuszczycy jako ogólnoustrojowej choroby zapalnej, będącej niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób metabolicznych czy sercowo-naczyniowych. Biorąc te fakty pod uwagę, możemy uznać, że zmienia się podejście rokownicze do pacjentów z łuszczycą, a co za tym idzie – także podejście terapeutyczne. W tym kontekście cenną wydaje się być możliwość oceny stopnia nasilenia reakcji zapalnej organizmu u pacjentów z łuszczycą, co być może mogłoby pozwolić na wyodrębnienie pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem rozwoju innych schorzeń. W trzeciej pracy cyklu udowadniam, że białko YKL-40 mogłoby być dobrym parametrem służącym oszacowaniu stanu zapalnego u pacjentów z łuszczycą zwykłą, gdyż jego osoczkowe stężenie jest znacząco podwyższone u tych pacjentów, a parametr ten jest znacznie czulszy niż dotychczas rutynowo oznaczane wykładniki stanu zapalnego. Wyniki tej pracy mogą mieć duże znaczenie w praktyce klinicznej. Wydaje się, że białko YKL-40 spełnia warunki parametru, którego oznaczenie może pomóc w ustaleniu grupy pacjentów z łuszczycą o gorszym rokowaniu, mogących wymagać intensywniejszego leczenia. Według mojej wiedzy, taki aspekt zagadnienia został zaprezentowany po raz pierwszy.

Łuszczycowe zapalenie stawów jest najczęstszym problemem pozaskórnym współistniejącym z łuszczycą, będącym również reakcją zapalną, jednak zlokalizowaną w stawach. Jest to zapalenie stawów z grupy zapaleń seronegatywnych, tak więc nie ma specyficznego parametru laboratoryjnego potwierdzającego rozpoznanie. Diagnozę stawia się na podstawie kryteriów klinicznych, a oceny nasilenia choroby dokonuje się między innymi poprzez

oznaczanie parametrów stanu zapalnego. Piąta praca cyklu pokazuje, że białko YKL-40 może być dobrym parametrem monitorującym nasilenie reakcji zapalnej w łuszczycowym zapaleniu stawów, znacznie czulszym od dotychczas stosowanych wskaźników. Jest to jedna z nielicznych prac uwidaczniających korelację stężenia YKL-40 z nasileniem objawów chorobowych, a pierwsza pokazująca zależność między stężeniem osoczym YKL-40 a wskaźnikiem DAS-28.

Białko YKL-40 poza udziałem w procesach zapalnych organizmu, ma również rolę w karcynogenezie. Postuluje się jego udział w proliferacji komórek nowotworowych, angiogenezie, hamowaniu apoptozy czy przebudowie macierzy łącznotkankowej wokół guza. W wielu nowotworach złośliwych stwierdzano wysokie stężenie białka YKL-40 we krwi pacjentów, jak również ekspresję tej proteiny w tkankach guza. W przypadku różnych nowotworów YKL-40 jest ważnym parametrem rokowniczym, korelującym z długością przeżycia czy rozwojem przerzutów. Jednakże nie we wszystkich typach nowotworów złośliwych stwierdzano ekspresję YKL-40, co zapewne zależy od biologii guza. W czwartym artykule cyklu zajmuję się zagadnieniem ekspresji tkankowej YKL-40 w tkankach raka kolczystokomórkowego skóry (SCC). Praca jest nowatorska, ponieważ nie było wcześniej artykułów dotyczących tego tematu. Jest to pierwsze doniesienie stwierdzające występowanie ekspresji białka YKL-40 w SCC skóry. Ten typ raka skóry cechuje się zdolnością przerzutowania, głównie do węzłów chłonnych i wymaga długotrwałego monitorowania po ukończonej terapii. Prezentowana praca daje podstawy sądzić, że białko YKL-40 mogłoby znaleźć zastosowanie w procesie monitorowania choroby.

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

a) analiza bibliometryczna dorobku

Sumaryczny **impact factor (IF)** moich publikacji bez prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi **29,053** przy punktacji **MNiSW/KBN** wynoszącej **576,5**.

Uwzględniając jedynie prace oryginalne, opisy przypadków oraz prace poglądowe **IF** moich publikacji wynosi **22,112** przy punktacji **MNiSW/KBN** wynoszącej **379,5**. W grupie tych publikacji jestem **pierwszym autorem 20 artykułów** (w tym **3 artykułów w czasopismach posiadających IF**) oraz **drugim autorem 17 artykułów** (w tym **6 artykułów w czasopismach posiadających IF**).

Liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi **301**, **h-indeks = 9** (z dnia 3.01.2019).

Publikacje, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego zostały wymienione w oddzielnym wykazie. Po wyłączeniu 6 prac oryginalnych stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej mój dorobek naukowy obejmuje:

- 21 prac oryginalnych (w tym 10 prac opublikowanych w czasopismach posiadających IF)
- 20 prac poglądowych
- 3 opisy przypadków (w tym 1 przypadek opublikowany w czasopiśmie posiadającym IF)
- 2 listy do redakcji (w tym 2 listy opublikowane w czasopismach posiadających IF)
- 22 rozdziały w podręcznikach
- 3 współautorstwa książek
- 3 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism (w tym 1 publikacja w czasopiśmie posiadającym IF)
- 1 pełnotekstowy referat w materiałach zjazdowych
- 3 prace popularno-naukowe
- 43 streszczeń konferencyjnych (w tym 17 ze zjazdów międzynarodowych)

Omówienie głównych kierunków badawczych niezwiązanych z tematem cyklu habilitacyjnego

1. Prowadziłam badania nad atopowym zapaleniem skóry. W mojej rozprawie doktorskiej zajmowałam się tematem roli wybranych neuropeptydów w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Oznaczałam stężenie substancji P, neuropeptydu Y oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) w grupie 49 pacjentów w okresie zaostrzenia i remisji. Wykazałam, że stężenia substancji P oraz neuropeptydu Y są wyższe u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry niż w grupie kontrolnej, zarówno w okresie zaostrzenia jak i remisji. Natomiast stężenie CGRP w grupie osób chorych było niższe niż u zdrowych ochotników, przy czym u tych pacjentów, którzy odczuwali bardzo nasilony świąd – poziom CGRP ulegał podwyższeniu. Ponadto zajmowałam się też charakterystyką kliniczną świądu atopowego. W innej pracy, w

której byłam współautorem, wykazano, że wywiad atopowy jest bardzo ważnym czynnikiem predysponującym do rozwoju przewlekłego wyprysku dłoni. Wynikiem powyższych badań były następujące publikacje:

- Joanna Salomon, Eugeniusz Baran.: The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis
J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 2008 Vol.22 no.2; s.223-228
IF: 2.276
Pkt. MNiSW/KBN: 27.000
- Danuta Chrostowska-Plak, Joanna Salomon, Adam Reich, Jacek C. Szepietowski.: Clinical aspects of itch in adult atopic dermatitis patients
Acta Derm.-Venereol. 2009 Vol.89 no.4; s.379-383
IF: 3.007
Pkt. MNiSW/KBN: 32.000
- Katarzyna Soter, Joanna Salomon, Monika Horanin, Danuta Nowicka, Jacek C. Szepietowski.: Atopy as the main predisposing factor to hand dermatitis in hospital staff: a preliminary self-assessment questionnaire study
Environ.Dermatol. 2001 Vol.8; s.163-166
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000

2. Badania z dziedziny psychodermatologii. Uczestniczyłam w badaniach dotyczących częstości występowania takich schorzeń jak obłęd pasożytniczy, trichotillomania i dysmorfofobia oraz sposobu leczenia tych chorób w praktyce dermatologicznej. Ustalono, że dermatolodzy mają do czynienia z takimi pacjentami w swojej praktyce, jednak najczęściej proszą w takich przypadkach o konsultację psychiatryczną. Jeżeli decydują się wprowadzać leki farmaceutyczne, to najczęściej są to leki sedatywne lub przeciwlękowe, które nie są lekami pierwszego rzutu w tego typu schorzeniach. Uczestniczyłam także w badaniach nad poziomem stygmatyzacji pacjentów z łuszczycą, które wykazały, że większość pacjentów odczuwa stygmatyzację z powodu swojej choroby. Najważniejszymi jej aspektami były poczucie odrzucenia, winy i wstydu oraz świadomość patrzenia się innych na zmiany skórne. Byłam również członkiem zespołu, który zwalidował polską wersję językową kwestionariusza DLQI (Dermatology Life Quality Index), obecnie najpowszechniej stosowanej skali do oceny jakości życia pacjentów ze schorzeniami dermatologicznymi. Badałam także

zagadnienia związane z jakością życia pacjentów z zawodowym wypryskiem rąk.
Wynikiem moich badań są następujące publikacje:

- Jacek C. Szepietowski, Joanna Salomon, Ewa Hrehorów, Przemysław Pacan, A. Zalewska, A. Sysa-Jędrzejowska.: Delusional parasitosis in dermatological practice
J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 2007 Vol.21 no.4; s.462-465
IF: 1.437
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- Jacek C. Szepietowski, Joanna Salomon, Przemysław Pacan, Ewa Hrehorów, A. Zalewska.: Body dysmorphic disorder and dermatologists
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Vol.22 no.7; s.795-799
IF: 2.276
Pkt. MNiSW/KBN: 27.000
- Jacek C. Szepietowski, Joanna Salomon, Przemysław Pacan, Ewa Hrehorów, Anna Zalewska.: Frequency and treatment of trichotillomania in Poland
Acta Derm.-Venereol. 2009 Vol.89 no.3; s.267-270
IF: 3.007
Pkt. MNiSW/KBN: 32.000
- Ewa Hrehorów, Joanna Salomon, Łukasz Matusiak, Adam Reich, Jacek C. Szepietowski.: Patients with psoriasis feel stigmatized
Acta Derm.-Venereol. 2012 Vol.92 no.1; s.67-72
IF: 3.487
Pkt. MNiSW/KBN: 35.000
- Jacek Szepietowski, Joanna Salomon, Andrew Y. Finlay, Andrzej Klepacki, Bożena Chodyncka, Nathalie Marionneau, Charles Taieb, Eric Myon.: Wskaźnik wpływ dolegliwości skórnych na jakość życia - Dermatology Life Quality Index (DLQI): polska wersja językowa
Dermatol.Klin. 2004 T.6 nr 2; s.63-70
Pkt. MNiSW/KBN: 2.000
- Jacek C. Szepietowski, Joanna Salomon, Danuta Nowicka, Katarzyna Soter, Monika Horanin.: Psychological distress in hospital staff with self-reported hand dermatitis
Dermatol.Psychosom. 2002 Vol.3 no.4; s.180-182

3. Badania nad świądem. W swoich badaniach zajmowałam się również aspektami świądu w takich chorobach jak łuszczyca czy przewlekła niewydolność nerek. Badania miały na celu określenie częstości występowania i nasilenia świądu w tych chorobach jak również określenie klinicznej charakterystyki tego zjawiska. Wynikiem badań były następujące publikacje:

- Aleksandra Zamirska, Adam Reich, Joanna Berny-Moreno, Joanna Salomon, Jacek C. Szepietowski.: Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis
Acta Derm.-Venereol. 2008 Vol.88 no.2; s.132-135
IF: 2.456
Pkt. MNiSW/KBN: 32.000
- Jacek C. Szepietowski, Magdalena Sikora, Mariusz Kuształ, Joanna Salomon, Maria Magott, Tomasz Szepietowski.: Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients
J.Dermatol. 2002 Vol.29 no.10; s.621-627
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000
- Jacek C. Szepietowski, Joanna Salomon.: Uremic pruritus: Still an important clinical problem [letter to the editor]
J.Am.Acad.Dermatol. 2004 Vol.51 no.5; s.842-843
IF: 2.358
Pkt. MNiSW/KBN: 11.000

4. Choroby alergiczne skóry. Temat ten cieszył się moim szczególnym zainteresowaniem. Byłam autorką i współautorką licznych artykułów poglądowych oraz książek i rozdziałów w podręcznikach poświęconym tym zagadnieniom.

b) udział czynny w konferencjach, zjazdach i kongresach

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

- 17 streszczeń na zjazdach i konferencjach międzynarodowych, m. in. na kongresach Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology) oraz na kongresach światowych.

Jestem autorem doniesień na następujących konferencjach międzynarodowych:

- 10th Congress of the European Academy of Dermatology & Venereology - EADV. Munich (Germany). 10-14 October 2001
- 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Prague (Czech Republic), 2-6 October 2002
- 10th International Congress on Dermatology and Psychiatry. Brussels (Belgium), May 8-10, 2003
- 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Barcelona (Spain) 15th - 18th October 2003
- First EADV International Spring Symposium. St. Julian's (Malta), 27 February - 1 March 2003
- Second EADV International Spring Symposium. Budapest (Hungary), 29 April - 1 May 2004
- 11th International Congress European Society for Dermatology and Psychiatry. Giessen (Germany), May 5-7, 2005
- Cosmoderm VII - Joint Meeting of ESCAD and Dermaparty 2005. Bratislava, 1-3.12.2005
- 16th Congress European Academy of Dermatology and Venereology. Vienna (Austria), 16-20 May, 2007.
- 4th International Workshop for the Study of Itch. San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007
- 12th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Wrocław, 14-17 June 2007
- 13th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Venice (Italy), September 17-22, 2009
- 10th EADV Spring Symposium "The burden of skin diseases". Cracow, Poland, 23-26 May, 2013.
- 23rd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology "Building bridges". Amsterdam, The Netherlands, 8-12 October 2014.

Byłam zaproszona jako wykładowca do wygłoszenia następujących referatów na konferencjach i zjazdach międzynarodowych:

- „The issues of translation and cross-cultural equivalence in quality of life questionnaires”

22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Stambul, Turkey, 2-6 October 2013

- „Indications and complications of chemical peels: a practical approach”

23rd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Amsterdam, The Netherlands, 8-12 October 2014.

- 26 streszczeń na zjazdach krajowych, w tym, m.in. na organizowanych co 4 lata Zjazdach Krajowych PTD.

c) recenzje w czasopismach naukowych

Wielokrotnie recenzowałam artykuły w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i krajowym, w tym: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (IF=4,287)

d) granty naukowe

Projekty w ramach badań własnych uczelni:

- 2002-2004 - „Stężenie substancji P, neuropeptydu Y oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry w okresie zaostrzenia i remisji”; charakter udziału - wykonawca (kierownik prof. dr hab. Eugeniusz Baran)
- 2014-2016 - „Analiza stanu psychicznego chorych z częstymi dermatozami”; charakter udziału – kierownik

e) nagrody i wyróżnienia

- I nagroda za pracę „Typical and atypical locations of basal-cell carcinoma: relationship with clinical and histological types” zaprezentowaną na 11th European Students Conference, Berlin, Germany 2000
- nagroda Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za wyróżniającą się pracę doktorską „Stężenie substancji P, neuropeptydu Y oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry w okresie zaostrzenia i remisji” - 2005
- Young Dermatologist Travel Award, Prague, Czech Republic, 2006
- Medal Komisji Edukacji Narodowej za szczególne zasługi dla oświaty i wychowania, 2013

f) staże i szkolenia

Uczestniczyłam w następujących szkoleniach zagranicznych:

- International Summer Academy of Practical Dermatology, Monachium 2007
- Dermatology Clinic, Bordeaux, 2011
- Skin to live in. Specialty Dermatology Meeting, Barcelona, 2014
- International Forum of Dermatology, Barcelona, 2018

Uczestniczyłam w licznych stażach i szkoleniach krajowych, także z zakresu dermatologii estetycznej.

g) członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw:

1. Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD)
2. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

h) działalność dydaktyczna

Szkolenie przeddyplomowe. Od 2002 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. Od

początku istnienia studiów medycznych anglojęzycznych pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego ds. English Division w Katedrze Dermatologii, Wenerologii i Alergologii. W latach 2012-2016 pełniłam funkcję opiekuna IV roku studentów English Division Wydziału Lekarskiego.

Szkolenie podyplomowe. Pod moim kierownictwem jedna osoba ukończyła specjalizację z dziedziny dermatologii i wenerologii, uzyskując wyróżnienie za najlepiej zdany egzamin specjalizacyjny w 2016 roku. Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji z dziedziny dermatologii i wenerologii trzech lekarzy rezydentów, odbywających szkolenie w Katedrze i Klinice Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Jestem też opiekunem stażów częstkowych, które odbywają w naszej Klinice lekarze różnych specjalności. Aktywnie uczestniczę w szkoleniu podyplomowym, co roku prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych CMKP dla lekarzy specjalizujących się z dermatologii i wenerologii, t.j. kursu wprowadzającego do dermatologii i wenerologii, kursu z mikologii lekarskiej oraz kursu z onkologii dermatologicznej. Prowadziłam również wykłady dla lekarzy rodzinnych z różnych zagadnień z zakresu dermatologii, organizowane przez Katedrę i Zakład Medycyny Rodzinnej. Wygłaszałam referaty dla lekarzy dermatologów i lekarzy specjalizujących się na konferencjach szkoleniowych Oddziałów Dolnośląskiego i Wielkopolskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz podczas sympozjów organizowanych przez Polską Akademię Dermatologii i Wenerologii.

Autorstwo podręczników. Jestem autorką 22 rozdziałów w 16 książkach i podręcznikach przeznaczonych dla lekarzy dermatologów, lekarzy rodzinnych, alergologów, lekarzy specjalizujących się w tych dziedzinach oraz pielęgniarek. Ponadto brałam udział w tworzeniu cennej pozycji, jaką jest Leksykon Dermatologiczny. Jest to dwutomowe dzieło, które w sposób encyklopedyczny opisuje zagadnienia i pojęcia z zakresu dermatologii i wenerologii. Jestem również współautorką 2 książek o tematyce dermatologicznej: „Choroby alergiczne skóry. Kompendium” oraz „Leki przeciwhistaminowe w dermatologii”. Ponadto jestem autorką rozdziału w książce dla studentów medycyny i lekarzy „Interna Szczeklika 2015”, Medycyna Praktyczna, Kraków, która ma co roku nową edycję.

Jestem też autorką i współautorką licznych prac poglądowych będących zebraniem wiedzy na temat zagadnień z zakresu dermatologii w czasopismach przeznaczonych dla lekarzy różnych specjalności. Jestem również współautorką konsensusów i stanowisk ekspertów, będących rekomendacjami polskich towarzystw naukowych:

1. Pokrzywki: rozpoznawanie i leczenie: stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego; pod red. Jerzego Kruszeńskiego, Romana Nowickiego, Radosława Śpiewaka; Warszawa : Medycyna Praktyczna, 2011
2. Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów Dermatol.Klin. 2011
3. Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych : stanowisko panelu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego ; pod red. Wiesława Głińskiego, Jerzego Kruszeńskiego; Kraków : Medycyna Praktyczna, 2013

i) działalność organizacyjna i popularyzująca naukę

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

- ESDaP 12th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. Wrocław, 2007
- Sympozjum Sekcji Psychodermatologii Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Piechowice, 2010
- Wrocławskie Spotkania z Dermatologią. Wrocław, 2012
- II Wrocławskie Spotkania z Dermatologią & Symposium „150th Anniversary of Josef Jadassohn's birth”. Wrocław, 2013
- XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Wrocław, 2016
- 9th World Congress on Itch. Wrocław, 2017

Wielokrotnie byłam współorganizatorem i wykładowcą na kursach i szkoleniach, organizowanych przez firmy farmaceutyczne, przeznaczonych dla lekarzy różnych specjalności i przedstawicieli medycznych.

Prowadziłam spotkanie edukacyjne dla rodziców dzieci chorujących na atopowe zapalenie skóry.

Byłam tłumaczem z języka angielskiego podręcznika „Dermatologia. Diagnostyka różnicowa” autorów: Thomas P. Habif, James L. Campbell Jr, M. Shane Chapman, James G.H. Dinulos, Kathryn A. Zug. Redakcja I wydania polskiego: Andrzej Kaszuba, Elsevier Urban&Partner, 2009

Wrocław. 03.01.2018

Joanna Salomon

Joanna Salomon