



## **Autoreferat**

**dr n. med. Dorota Purzycka-Bohdan**

**Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Gdańsk, 2023**

## 1. Imię i nazwisko

Dorota Purzycka-Bohdan

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

- Dyplom ukończenia studiów w formie stacjonarnej na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wynikiem bardzo dobrym i uzyskanie w dniu 11.06.2012 r. tytułu zawodowego lekarza. Dyplom został wydany przez Gdański Uniwersytet Medyczny w dniu 20.06.2012 r.
- Dyplom uzyskania tytułu Doktora Nauk Medycznych, dyscyplina: medycyna, specjalność dermatologia, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 23 marca 2017 r. na podstawie rozprawy doktorskiej **Ocena poziomu interleukiny 16 w surowicy krwi i skórze oraz znaczenia wybranych polimorfizmów genów interleukiny 16, MCP-1 i RANTES u chorych na łuszczycę.**  
Promotor przewodu doktorskiego: dr hab. Aneta Szczerkowska-Dobosz.  
Recenzenci: prof. dr hab. Andrzej Kaszuba oraz prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn.  
Dyplom został wydany przez Gdański Uniwersytet Medyczny w dniu 02.08.2018 r. Powyższa rozprawa doktorska została wyróżniona Nagrodą Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Gdańsk, 18.12.2018 r.).
- Dyplom uzyskania tytułu specjalisty w dziedzinie: dermatologia i wenerologia, na podstawie odbycia szkolenia specjalizacyjnego pod kierunkiem dr hab. n. med. Anety Szczerkowskiej-Dobosz i złożenia w dniu 24.06.2020 r. Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego (PES) z oceną bardzo dobrą oraz najlepszym wynikiem PES w 2020 r. Dyplom został wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w dniu 04.09.2020 r.

## 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu

### Zatrudnienie w instytucjach naukowych:

- Doktorantka Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 01.10.2013 r. – 23.03.2017 r., realizacja pracy doktorskiej w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed w ramach Studiów Doktoranckich Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Zatrudnienie na stanowisku Asystenta w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 01.01.2018 r. – 30.09.2020 r.
- Zatrudnienie na stanowisku Adiunkta (pełen etat badawczo-dydaktyczny) w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie 01.10.2020 r. – obecnie.

## **Praktyka zawodowa**

- Lekarz stażysta Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie 01.10.2012 r. – 31.10.2013 r.
- Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie dermatologii i wenerologii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku w okresie 01.11.2013 r. – 18.11.2019 r.
- Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska Dorota Purzycka-Bohdan w okresie 01.02.2021 r. – obecnie (zakres działalności: diagnostyka i leczenie chorób dermatologicznych i wenerologicznych, dermatoskopia, laseroterapia oraz zabiegi z zakresu kriochirurgii, elektrochirurgii i dermatochirurgii).

## **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych obejmujący pracę poglądową oraz 6 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2021 – 2023.

### **A. Tytuł osiągnięcia naukowego**

„Analiza aspektów klinicznych oraz roli wybranych czynników patogenetycznych w rozwoju zmian skórnych, świądu i zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę”

### **B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**

#### **Praca 1**

**Purzycka-Bohdan D.**, Kisielnicka A., Zabłotna M., Nedoszytko B., Nowicki R.J., Reich A., Samotij D., Szczęch J., Krasowska D., Bartosińska J., Narbutt J., Lesiak A., Barasińska P., Owczarczyk-Saczonek A., Czerwińska J., Szepietowski J.C., Batycka-Baran A., Czajkowski R., Górecka-Sokołowska M., Rudnicka L., Czuwara J., Sobalska-Kwapis M., Strapagiel D., Szczerkowska-Dobosz A., *Chronic Plaque Psoriasis in Poland: Disease Severity, Prevalence of Comorbidities, and Quality of Life*, J. Clin. Med. 2022;11(5):1254. – **praca oryginalna [IF: 4.964; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: istotny udział w opracowaniu koncepcji pracy oraz metodologii badania; przygotowanie wzoru zgody i informacji o badaniu dla pacjentów jak również kwestionariuszy do uzupełnienia przez lekarzy w poszczególnych, współpracujących w ramach badania ośrodkach dermatologicznych; rekrutacja pacjentów z ramienia Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku (ocena parametrów klinicznych oraz pobranie materiału biologicznego); koordynacja zbioru danych ze wszystkich ośrodków biorących udział w badaniu; przygotowanie wielośrodkowej bazy danych klinicznych pacjentów z łuszczycą; udział w opracowaniu danych i przeprowadzeniu analiz w oparciu o uzyskane wyniki; istotny wkład w przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu, rycin, tabel oraz koncepcję dyskusji;

dokonanie korekty manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów; pełnienie funkcji autora do korespondencji.

## **Praca 2**

**Purzycka-Bohdan D.**, Gleń J., Zabłotna M., Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Sokołowska-Wojdyło M., Rębała K., Nowicki R.J., *Significance of interleukin-31 (IL-31) gene polymorphisms and IL-31 serum level in psoriasis in correlation with pruritus*, Post. Dermatol. Alergol. 2021;38(4):657-664. – **praca oryginalna [IF: 1,664; MEiN: 70]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: opracowanie koncepcji pracy; udział w opracowaniu metodologii badania; rekrutacja pacjentów i grupy kontrolnej; ocena parametrów klinicznych oraz pobranie materiału biologicznego; udział w pracach laboratoryjnych; opracowanie uzyskanych wyników; zbiór i podsumowanie piśmiennictwa; przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu, rycin i tabel; dokonanie korekty manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów; pełnienie funkcji autora do korespondencji.

## **Praca 3**

**Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Zabłotna M., Gleń J., Szczerkowska-Dobosz A., Nowicki R.J., *Chemokine Profile in Psoriasis Patients in Correlation with Disease Severity and Pruritus*, Int. J. Mol. Sci. 2022;23(21):13330. – **praca oryginalna [IF: 6,208; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: istotny udział w przygotowaniu koncepcji pracy oraz opracowaniu metodologii badania; rekrutacja pacjentów i grupy kontrolnej; ocena parametrów klinicznych oraz pobranie materiału biologicznego; udział w pracach laboratoryjnych; opracowanie uzyskanych wyników; zbiór i podsumowanie piśmiennictwa; opracowanie dyskusji; przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu, ryciny i tabel; dokonanie korekty manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów; pełnienie funkcji autora do korespondencji.

## **Praca 4**

**Purzycka-Bohdan D.**, Kisielnicka A., Bohdan M., Szczerkowska-Dobosz A., Sobalska-Kwapis M., Nedoszytko B., Nowicki R.J., *Analysis of the Potential Genetic Links between Psoriasis and Cardiovascular Risk Factors*, Int. J. Mol. Sci. 2021;22(16):9063. – **praca pogładowa [IF: 6,208; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: istotny udział w opracowaniu koncepcji pracy i metodologii badania; dokonanie analizy i zestawień wyników w oparciu o zebrane piśmiennictwo; znacząca rola w przygotowaniu tekstu manuskryptu oraz opracowaniu dyskusji i tabel; dokonanie korekty manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów; pełnienie funkcji autora do korespondencji.

## Praca 5

Kisielnicka A., Sobalska-Kwapis M., **Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Zabłotna M., Seweryn M., Strapagiel D., Nowicki R.J., Reich A., Samotij D., Szczęch J., Krasowska D., Bartosińska J., Narbutt J., Lesiak A., Barasińska P., Owczarczyk-Saczonek A., Czerwińska J., Szepietowski J.C., Batycka-Baran A., Czajkowski R., Górecka-Sokołowska M., Rudnicka L., Czuwara J., Szczerkowska-Dobosz A., *The Analysis of a Genome-Wide Association Study (GWAS) of Overweight and Obesity in Psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2022;23(13):7396. – **praca oryginalna [IF: 6,208; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: udział w opracowaniu koncepcji pracy oraz metodologii badania; przygotowanie wzoru zgody i informacji o badaniu dla pacjentów jak również kwestionariuszy do uzupełnienia przez lekarzy w poszczególnych, współpracujących w ramach badania ośrodkach dermatologicznych; rekrutacja pacjentów z ramienia Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku wraz z oceną parametrów klinicznych i pobraniem materiału biologicznego; koordynacja zbioru danych ze wszystkich ośrodków biorących udział w badaniu; udział w przygotowaniu bazy danych do przeprowadzenia analiz statystycznych; udział w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz w procedurze recenzowania.

## Praca 6

**Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Sobalska-Kwapis M., Zabłotna M., Żmijewski M.A., Wierzbicka J., Gleń J., Strapagiel D., Szczerkowska-Dobosz A., Nowicki R.J., *Assessment of the Potential Role of Selected Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of Genes Related to the Functioning of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2023;24(7):6061. – **praca oryginalna [IF: 6,208; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: wiodący udział w opracowaniu koncepcji pracy oraz metodologii badania; rekrutacja pacjentów wraz z oceną parametrów klinicznych; pobranie materiału biologicznego od pacjentów chorujących na łuszczycę w postaci próbek krwi i biopsji skóry; udział w pracach laboratoryjnych; opracowanie uzyskanych wyników; zbiór i podsumowanie piśmiennictwa; opracowanie dyskusji; przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu oraz tabel; dokonanie korekty manuskryptu na podstawie uwag współautorów oraz recenzentów; pełnienie funkcji autora do korespondencji.

## Praca 7

Wierzbicka J.M., Piotrowska A., **Purzycka-Bohdan D.**, Olszewska A., Nowak J.I., Szczerkowska-Dobosz A., Nedoszytko B., Nowicki R.J., Żmijewski M.A., *The Effects of Vitamin D on the Expression of IL-33 and Its Receptor ST2 in Skin Cells; Potential Implication for Psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2021;22(23):12907. – **praca oryginalna [IF: 6,208; MEiN: 140]**

Indywidualny wkład w powstanie pracy: udział w opracowaniu koncepcji pracy i metodologii badania; rekrutacja pacjentów oraz grupy kontrolnej; dokonanie oceny parametrów

klinicznych; pobranie materiału biologicznego w postaci biopsji skóry w grupie chorych i grupie kontrolnej; opracowanie klinicznych aspektów ujętych w publikacji oraz udział w przygotowaniu manuskryptu.

<b>PODSUMOWANIE</b>	
łączna liczba prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	<b>7</b> (praca poglądowa, 6 prac oryginalnych)
łączna punktacja Impact Factor	<b>37,668</b>
łączna punktacja MEiN	<b>910</b>

Kopie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe znajdują się w *Załączniku 4*.

Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład autorów w powstanie poszczególnych prac zamieszczono w *Załączniku 5*.

### **C. Przedstawienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i uzyskanych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

#### **Wstęp**

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą dotykającą około 2 – 3% populacji. Najczęstszą odmianą łuszczycy jest łuszczyca plackowata, która występuje u około 90% chorych. W przebiegu choroby dochodzi do rozwoju zmian skórnych grudkowych, pokrytych srebrną łuską. Grudki mają tendencję do łączenia się tworząc tzw. blaszki łuszczycowe. Zmiany skórne są wynikiem nadmiernej proliferacji komórek naskórka i skrócenia okresu przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do warstwy rogowej. Uważa się, że u podłoża rozwoju blaszek łuszczycowych leży współdziałanie czynników środowiskowych, immunologicznych i genetycznych. Patogeneza łuszczycy pozostaje wciąż przedmiotem intensywnych badań.

Przez wiele lat łuszczyca uważana była za chorobę dotyczącą wyłącznie skóry. Obecnie łuszczycę zalicza się do grupy przewlekłych, zapalnych schorzeń ogólnoustrojowych, przebiegających z towarzyszącym świądem oraz zwiększoną częstością występowania chorób współtowarzyszących, m.in. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń gospodarki lipidowej, otyłości oraz zespołu metabolicznego. W konsekwencji pacjenci obciążeni łuszczycą mają zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej, incydentów zakrzepowatorowych oraz nagłych zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dotychczas nie realizowano wielośrodkowych badań szczegółowo charakteryzujących populację chorych na łuszczycę w Polsce, z uwzględnieniem skali problemów zdrowotnych wynikających z tej przewlekłej choroby.

Ogromny postęp jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w zakresie terapii łuszczycy, jest wynikiem prowadzenia intensywnych badań nad patogenezą tej choroby. Wskazywanie konkretnych zaburzeń na poziomie molekularnym, etapów reakcji immunologicznych, typowanie komórek i cytokin mogących mieć wpływ na rozwój procesu zapalnego przyczyniło się do wprowadzenia w terapii łuszczycy leków biologicznych. Istotne wydają się również badania nad podłożem genetycznym choroby, gdyż produkcja cytokin prozapalnych jest regulowana m.in. poprzez transkrypcję kodujących je genów. Istnieje zatem potrzeba przeprowadzenia pogłębionych badań nad patogenezą łuszczycy, które przyczyniłyby się do lepszego poznania czynników warunkujących rozwój zmian skórnych, świądu oraz zaburzeń ogólnoustrojowych w populacji chorych na łuszczycę.

### **Cel naukowy osiągnięcia habilitacyjnego**

Celem ogólnym osiągnięcia naukowego była ocena aspektów kliniczno-epidemiologicznych w populacji chorych na łuszczycę w Polsce oraz znaczenia wybranych czynników patogenetycznych w rozwoju zmian skórnych, świądu i zaburzeń ogólnoustrojowych w przebiegu łuszczycy.

### **Cele szczegółowe obejmowały:**

- 1) Ocenę aspektów klinicznych i epidemiologicznych w populacji chorych na łuszczycę w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem wieku wystąpienia choroby, stopnia ciężkości zmian skórnych i czynników je zaostrzających, nasilenia świądu, jakości życia oraz współwystępowania zaburzeń ogólnoustrojowych, będących czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (**Praca 1**).
- 2) Analizę znaczenia interleukiny 31 oraz wybranych chemokin w rozwoju zmian skórnych i świądu u chorych na łuszczycę oraz ich potencjalnej roli jako biomarkerów nasilenia świądu łuszczycowego (**Praca 2 i 3**).
- 3) Ocenę wpływu czynników genetycznych na współwystępowanie łuszczycy oraz schorzeń, będących czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (**Praca 4 i 5**).
- 4) Ocenę potencjalnego wpływu wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) genów związanych z funkcjonowaniem limfocytów T regulatorowych na rozwój łuszczycy i wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby (**Praca 6**).
- 5) Ocenę znaczenia interleukiny 33 i jej receptora ST2 w łuszczycy oraz wpływu aktywnej formy witaminy D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) na ich ekspresję w skórze (**Praca 7**).

**Cel 1. Ocena aspektów klinicznych i epidemiologicznych w populacji chorych na łuszczycę w Polsce ze szczególnym uwzględnieniem wieku wystąpienia choroby, stopnia ciężkości zmian skórnych i czynników je zaostrzających, nasilenia świądu, jakości życia oraz współwystępowania zaburzeń ogólnoustrojowych, będących czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.**

Purzycka-Bohdan D., Kisielnicka A., Zabłotna M., Nedoszytko B., Nowicki R.J., Reich A., Samotij D., Szczęch J., Krasowska D., Bartosińska J., Narbutt J., Lesiak A., Barasińska P., Owczarczyk-Saczonek A., Czerwińska J., Szepietowski J.C., Batycka-Baran A., Czajkowski R., Górecka-Sokołowska M., Rudnicka L., Czuwara J., Sobalska-Kwapis M., Strapagiel D., Szczerkowska-Dobosz A., *Chronic Plaque Psoriasis in Poland: Disease Severity, Prevalence of Comorbidities, and Quality of Life*, J. Clin. Med. 2022;11(5):1254.

Według jednej z najnowszych metaanaliz istnieją dysproporcje geograficzne w liczbie przeprowadzanych badań nad aspektami klinicznymi i epidemiologicznymi łuszczycy. Najwięcej prac pochodzi z wysokorozwiniętych krajów Europy i Ameryki Północnej, podczas gdy w niektórych obszarach nie przeprowadzono tego typu badań. Wpływa to negatywnie na możliwość dokonywania rzetelnych analiz porównawczych. W nielicznych badaniach przeprowadzonych w polskiej dorosłej populacji zapadalność na łuszczycę oszacowano na 1,5 – 3%. Brakuje jednak danych dotyczących charakterystyki populacji chorych na łuszczycę w Polsce.

Celem **Pracy 1** wchodzącej w skład osiągnięcia naukowego było dokonanie szczegółowej charakterystyki kliniczno-epidemiologicznej populacji chorych na łuszczycę plackowatą w naszym kraju. Pierwsze ogólnopolskie badanie łuszczycowe zostało przeprowadzone dzięki wielośrodkowej współpracy ośmiu polskich klinik dermatologicznych oraz Pracowni Biobank Uniwersytetu Łódzkiego. Do badania zrekrutowano wyjściowo 1304 pacjentów z łuszczycą plackowatą kierowanych do Oddziałów Dermatologicznych oraz Przyklinicznych Poradni Dermatologicznych przez lekarzy rodzinnych bądź dermatologów z rejonu. Po dokonaniu oceny kompletności danych, uzyskanych w oparciu o dokumentację medyczną i wywiad lekarski, ostatecznie do badania zakwalifikowano 1080 chorych z łuszczycą plackowatą. Grupę kontrolną utworzyło 1200 losowo wybranych osób, bez wywiadu w kierunku łuszczycy, których dane kliniczne pochodzą z kolekcji POPULOUS, stanowiącej grupę reprezentatywną dla populacji polskiej.

Badanie wykazało, że średni wiek zachorowania na łuszczycę w Polsce wynosi 27,6 lat. W analizowanej populacji zaobserwowano przewagę (ok. 78%) łuszczycy typu I, czyli łuszczycy z początkiem wystąpienia przed 40 rokiem życia. Ponadto prawie połowa chorych (44,81%) zgłaszała dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy. Większość pacjentów (78,80%) miała aktywną postać przewlekłej łuszczycy plackowatej z ciągłym rozwojem nowych zmian skórnych a rozmiary typowych blaszek łuszczycowych miały średnicę ponad 3 cm.

Średnia wartość wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) oceniającego ciężkość łuszczycy wyniosła 12,63 (zakres 0 – 72 pkt.), a zmiany skórne pokrywały średnio 22% powierzchni ciała chorych. Częstsze występowanie łagodnej postaci łuszczycy odnotowano



wśród kobiet podczas gdy u mężczyzn występowała tendencja do rozwoju zarówno łagodnej jak i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

W zdecydowanej większości przypadków pacjenci uskarżali się na świąd skóry (83,33%). Subiektywna ocena nasilenia świądu przez chorych w oparciu o numeryczną skalę szacunkową (NRS, *Numeric Rating Scale*) wykazała umiarkowany poziom nasilenia świądu (5 na 10 punktów). Postać umiarkowana świądu występowała w podobnym odsetku w grupie kobiet i mężczyzn.

Średni wynik w skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wyniósł 12,01, co wskazuje na mocno obniżoną jakość życia pacjentów. Ponadto analiza wyników wykazała istotną korelację pomiędzy nasileniem choroby w skali PASI, a pogorszeniem jakości życia pacjentów ocenianej w skali DLQI.

W ponad 63% przypadków zmianom skórnym towarzyszyło zajęcie płytek paznokciowych obserwowane nieznacznie częściej wśród mężczyzn. Łuszczycowe zapalenia stawów było zdiagnozowane u 23,52% chorych na łuszczycę. Wśród osób z dolegliwościami stawowymi jedynie połowa miała postawioną diagnozę łuszczycowego zapalenia stawów, co mogło wynikać także z innych przyczyn dolegliwości stawowych, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawów czy dna moczanowa. Schorzenia te niewątpliwie mogą wpływać na błędną interpretację epidemiologii łuszczycy stawowej.

Rozpatrując stosowane formy terapii stwierdzono, że leczenie miejscowe było najczęstszą metodą terapeutyczną w tej grupie chorych. Fototerapia była na drugim miejscu, zaś leczenie metotreksatem na miejscu trzecim. Dermatolodzy przepisywali retinoidy w postaci doustnej chętniej mężczyznom niż kobietom. Zjawisko to może wynikać z teratogennych właściwości acytretyny (doustnego retinoidu) i utrzymywania się wskazań do stosowania antykoncepcji jeszcze przez długi okres po zakończeniu leczenia acytretyną (3 lata) co sprawia, że nie jest to forma terapii pierwszego wyboru w grupie młodych kobiet. Wykazano, że leczenie biologiczne choć bardzo skuteczne i obciążone mniejszym ryzykiem działań niepożądanych w stosunku do klasycznych leków przeciwłuszczycowych, było najrzadziej stosowaną metodą terapeutyczną (ok. 22,87%). Wynika to m.in. z konieczności spełnienia przez pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego szeregu wymaganych kryteriów.

Przeprowadzone badanie ujawniło również, że aż połowa pacjentów z łuszczycą, zarówno kobiet jak i mężczyzn, zgłaszała występowanie dodatkowych chorób współistniejących z łuszczycą uznawanych za istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród nich najczęściej diagnozowano nadciśnienie tętnicze, a następnie otyłość, dyslipidemię oraz cukrzycę. Choroby te stwierdzano nieznacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Natomiast depresję i nowotwory złośliwe stwierdzano nieco częściej wśród badanych kobiet niż u mężczyzn.

W stosunku do populacji ogólnej zarówno u mężczyzn jak i kobiet z łuszczycą, częściej diagnozowano dyslipidemię, cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory złośliwe. Istniały jedynie niewielkie różnice między pacjentami z łuszczycą oraz grupą kontrolną w zakresie częstości występowania otyłości.

Średnia wartość ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego wśród chorych na łuszczycę była istotnie wyższa w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet. Rozpatrując profil lipidowy, średnia wartość cholesterolu całkowitego wśród chorych na łuszczycę wynosiła 183,41 mg/dl i była nieznacznie wyższa w grupie kobiet.

W oparciu o informacje uzyskane z wywiadu lekarskiego, dotyczące czynników środowiskowych wpływających na przebieg choroby, stres okazał się głównym czynnikiem zaostrzającym łuszczycę i był zgłaszany przez 66,20% chorych. Następne w kolejności były infekcje (44,07%) i zmiany pór roku (45,09%). Wśród czynników pogarszających przebieg choroby pacjenci wskazywali na używki (alkohol i papierosy) oraz urazy mechaniczne skóry.

Ponad 90% chorych negowało nadużywanie alkoholu. Tylko nieco ponad 10% badanych stosowało dietę lekkostrawną, ubogotłuszczową, zalecaną u chorych na łuszczycę. Badanie wykazało, że pacjenci z łuszczycą to częściej aktywni palacze tytoniu, w porównaniu z populacją kontrolną (37,59% vs. 27,50%). Biorąc pod uwagę grupę chorych z łuszczycą, mężczyźni częściej niż kobiety deklarowali, że są aktywnymi palaczami tytoniu bądź palili papierosy w przeszłości.

Samoocena wiedzy pacjentów z łuszczycą na temat choroby wykazała, że ponad połowa z nich (63,25%) uważa się za posiadających dobrą wiedzę na temat łuszczycy. W opinii pacjentów wiedza społeczna na temat łuszczycy jest zła (64,27%), co zazwyczaj tłumaczyli mylnym przekonaniem społeczeństwa o zakaźnym charakterze zmian skórnych.

Rozpatrując źródła wiedzy o łuszczycy głównym źródłem informacji o chorobie okazali się pracownicy służby zdrowia oraz strony internetowe poświęcone tematyce łuszczycy. Kobiety zdecydowanie częściej niż mężczyźni wybierały literaturę popularnonaukową jako formę samokształcenia o przyczynach i przebiegu łuszczycy.

Zaskakującym wynikiem analizy ankiet jest fakt, że pomimo deklarowanej bardzo dobrej wiedzy pacjentów na temat łuszczycy, czynników ją zaostrzających i chorób z nią związanych, chorzy z łuszczycą kontynuują palenie papierosów. Być może występujący powszechnie stres w połączeniu z obniżoną jakością życia przyczynia się do podejmowania przez niektórych chorych niewłaściwych postaw zdrowotnych. W konsekwencji zmniejsza się motywacja pacjentów do podjęcia leczenia. Powstaje błędne koło, gdyż zaostrzenie zmian skórnych i nasilenie świądu w wyniku niepodjętej terapii będzie wiązało się ze stałym obniżaniem się jakości życia pacjenta i wszelkimi konsekwencjami z tym związanymi.

#### **Wnioski:**

- W populacji polskiej średni wiek wystąpienia łuszczycy wynosi 27,6 lat, a łuszczycą o wczesnym początku wystąpienia (przed 40 rokiem życia) dominuje w analizowanej grupie chorych.
- Większość pacjentów (78,80%) prezentuje aktywną postać przewlekłej łuszczycy plackowatej z ciągłym rozwojem nowych zmian skórnych.
- Do głównych czynników środowiskowych zaostrzających przebieg łuszczycy należą: stres, infekcje, zmiany pór roku (zaostrzenia w okresach jesienno-zimowych), używki oraz urazy skóry.

- Ocena obecności zmian paznokciowych oraz dolegliwości stawowych powinna być przeprowadzana podczas każdej z wizyt dermatologicznych u chorych na łuszczycę.
- Świąd skóry stanowi istotną dolegliwość zgłaszaną przez większość (83,33%) pacjentów z łuszczycą.
- Łuszczycyca w znaczący sposób obniża jakość życia chorych, dlatego zapewnienie wsparcia psychologicznego mogłoby zmniejszyć ryzyko depresji i stosowania używek w tej grupie chorych.
- W przebiegu łuszczycy stosunkowo często obserwuje się współwystępowanie nikotynizmu oraz schorzeń ogólnoustrojowych, m.in. dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy zespołu metabolicznego, które znacząco zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe.
- Prewencja oraz wczesna diagnostyka w kierunku chorób współtowarzyszących łuszczycy, mogłyby przyczynić się do zmniejszenia zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i tym samym umieralności w tej grupie chorych.
- Istnieje potrzeba edukacji społeczeństwa w zakresie wiedzy na temat łuszczycy, chorób jej towarzyszących oraz korzyści wynikających z prozdrowotnego stylu życia.

Badania nad aspektami klinicznymi i epidemiologicznymi łuszczycy w populacji polskiej ukazały skalę problemów związanych z chorobą. Są cennym źródłem informacji dla lekarzy praktyków o chorobie i jej konsekwencjach. W pracy wykazano potrzebę holistycznego podejścia do łuszczycy. Niezwykle ważne jest zrozumienie pacjenta i ograniczeń z jakimi mierzy się on każdego dnia.

Wyniki powyższej pracy przedstawiłam w formie prezentacji ustnej „Aspekty kliniczne i epidemiologiczne łuszczycy plackowatej w Polsce – wyniki pierwszego ogólnopolskiego badania wielośrodowego” podczas konferencji Podkarpackie Dni Dermatologii, Psoriasis & Lupus, która odbyła się w dniach 17 – 19 marca 2022 r. w Rzeszowie.

Łacińska nazwa łuszczycy „*psoriasis*” pochodzi od greckiego słowa „*psora*”, co oznacza „śwędzący”. Jak wykazano w **Pracy 1** świąd stanowi istotną dolegliwość, niejednokrotnie obniżającą jakość życia pacjentów z łuszczycą. Może on występować nie tylko w obrębie miejsc zmienionych chorobowo, ale również w obrębie całej skóry. Patogeneza świądu w łuszczycy pozostaje niewyjaśniona. Wciąż poszukuje się potencjalnych biomarkerów, które ściśle korelowałyby z nasileniem dolegliwości świądowych w przebiegu łuszczycy.

**Cel 2. Analiza znaczenia interleukiny 31 oraz wybranych chemokin w rozwoju zmian skórnych i świądu u chorych na łuszczycę oraz ich potencjalnej roli jako biomarkerów nasilenia świądu łuszczycowego.**

Purzycka-Bohdan D., Gleń J., Zabłotna M., Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Sokołowska-Wojdyło M., Rębała K., Nowicki R.J., *Significance of interleukin-31 (IL-31) gene polymorphisms and IL-31 serum level in psoriasis in correlation with pruritus*, Post. Dermatol. Alergol. 2021;38(4):657-664.

Interleukina 31 (IL-31) jest cytokiną prozapalną, wydzielaną przede wszystkim przez limfocyty Th2 oraz (w mniejszym stopniu) przez limfocyty Th1 i mastocyty. Stymuluje ona

uwalnianie licznych cytokin prozapalnych, chemokin oraz metaloproteinaz. W wielu pracach sugerowano udział IL-31 w rekrutacji komórek wielojądrzastych, monocytów i limfocytów T do miejsc zapalnych *in vivo*. Uważa się, że IL-31 może mieć wpływ na nasilenie procesu zapalnego i świądu u chorych na atopowe zapalenie skóry. Wykazano także związek tej cytokiny z wystąpieniem świądu w przebiegu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, świerzbiączki guzkowej czy pokrzywki przewlekłej. Sugerowano rolę IL-31 jako potencjalnego markera nasilenia świądu w przebiegu tych schorzeń. Wpływ IL-31 na rozwój zmian skórnych i świądu u chorych na łuszczycę nie był jak dotąd szeroko badany.

Celem **Pracy 2** była analiza wybranych polimorfizmów (-1066G/A i -2057G/A) promotora genu *IL-31* oraz poziomu IL-31 w surowicy krwi wraz z oceną ich korelacji z nasileniem zmian skórnych i świądu w populacji Polski północnej. Badaniem objęto grupę 300 chorych z łuszczycą i 186 zdrowych ochotników. Polimorfizmy analizowano za pomocą metody reakcji łańcuchowej polimerazy (ARMS-PCR, *Amplification Refractory Mutation System based Polymerase Chain Reaction*). Stężenie IL-31 w surowicy krwi mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

W badaniu wykazano, że genotyp -1066 AA genu *IL-31* był statystycznie częściej obserwowany w grupie osób chorych, a jego obecność wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju łuszczycy (OR = 1,80; p = 0,04).

Genotyp GG oraz allel G polimorfizmu -2057 genu *IL-31* były w sposób istotny rzadziej odnotowywane wśród pacjentów, a ich występowanie wiązało się z niższym ryzykiem zachorowania na łuszczycę (OR = 0,6; p = 0,007; OR = 0,7; p = 0,01).

Stężenie IL-31 w surowicy krwi było wyraźnie statystycznie wyższe u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną (p < 0,000001), jednak nie korelowało z badanymi wariantami polimorficznymi genu *IL-31*, ciężkością łuszczycy, początkiem wystąpienia choroby oraz obecnością łuszczycowego zapalenia stawów.

Świąd skóry zgłaszany był przez 97,4% chorych na łuszczycę. Nie odnotowano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem IL-31 w surowicy krwi, a stopniem nasilenia świądu w grupie chorych na łuszczycę.

#### **Wnioski:**

- Analizowane polimorfizmy (-1066G/A i 2057G/A) promotora genu *IL-31* mogą mieć wpływ na ryzyko rozwoju łuszczycy.
- W świetle sprzecznych danych literaturowych dotyczących poziomu IL-31 w surowicy krwi chorych na łuszczycę, **Praca 2** potwierdza znacząco wyższe stężenie IL-31 w surowicy u chorych w porównaniu do grupy kontrolnej, co może świadczyć o jej potencjalnej roli w rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy. Dalsze badania nad znaczeniem tej prozapalnej cytokiny w rozwoju zmian łuszczycowych wydają się interesujące i uzasadnione.
- Biorąc pod uwagę brak korelacji pomiędzy poziomem IL-31 i ciężkością świądu, ocena stężenia IL-31 w surowicy krwi nie jest wiarygodnym biomarkerem nasilenia świądu u chorych na łuszczycę.

**Powyższa praca jest pierwszym doniesieniem w piśmiennictwie oceniającym wpływ polimorfizmów (-1066G/A i -2057G/A) promotora genu *IL-31* na rozwój łuszczycy.**

**W ramach kontynuacji realizacji celu 2** osiągnięcia habilitacyjnego przeprowadziłam badanie oceniające potencjalną rolę wybranych chemokin w patogenezie łuszczycy i dolegliwości świądowych oraz ich możliwego znaczenia jako biomarkerów świądu łuszczycowego (**Praca 3**).

**Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Zabłotna M., Gleń J., Szczerkowska-Dobosz A., Nowicki R.J., *Chemokine Profile in Psoriasis Patients in Correlation with Disease Severity and Pruritus*, *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13330.

Chemokiny, zwane również cytokinami chemotaktycznymi, to małowcząsteczkowe białka. Zmienność ich budowy pozwala na podział chemokin na cztery podrodziny: CXC, CC, C i CX3C. Są one wydzielane w sposób indukowalny przez różne tkanki i naciekające leukocyty. Wydzielanie chemokin jest aktywowane przez kluczowe cytokiny prozapalne, w tym IL-1, interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ). Chemokiny odgrywają ważną rolę nie tylko w patogenezie wielu zaburzeń, ale także w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. W procesach zapalnych działają poprzez swoje receptory i wpływają na migrację komórek układu odpornościowego. Uczestnicząc w aktywacji limfocytów T, neutrofilii i makrofagów oraz ich rekrutacji do miejsca stanu zapalnego, chemokiny wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie przewlekłych zapalnych chorób skóry, takich jak łuszczycy. Ponadto postuluje się, iż chemokiny mogą być zaangażowane w etiologię dolegliwości świądowych. Jednak ich wpływ na rozwój łuszczycy i związanego z nią świądu nie został w pełni zbadany. Rozległa sieć interakcji pomiędzy komórkami układu immunologicznego i cytokinami sprawia, że badania nad patogenezą łuszczycy są złożone. Zrozumienie, które cytokiny odgrywają kluczową rolę w rozwoju choroby ukierunkowałoby dalsze badania, a tym samym zasugerowałoby potencjalne cele terapeutyczne.

Celem **Pracy 3** była analiza stężeń w surowicy następujących chemokin: CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CCL17/TARC, CCL18/PARC, CCL22/MDC i CXCL8/IL-8 oraz ich korelacji z nasileniem łuszczycy i intensywnością świądu. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z łuszczycą i 40 zdrowych ochotników. Pomiaru poziomu stężenia chemokin w surowicy krwi dokonano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA).

Badanie wykazało, iż stężenia w surowicy sześciu (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL5/RANTES, CCL17/TARC, CCL18/PARC i CCL22/MDC) z ośmiu analizowanych chemokin były istotnie podwyższone u pacjentów z łuszczycą w stosunku do grupy kontrolnej, jednakże nie korelowały one z ciężkością choroby.

Gdy grupę osób z łuszczycą podzielono ze względu na początek wystąpienia objawów choroby (typ I z początkiem wystąpienia przed 40 rokiem życia oraz typ II z początkiem choroby w lub po 40 roku życia), nasilenie choroby (PASI) oraz dodatni/ujemny wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy, nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomach stężeń większości badanych chemokin pomiędzy tak zdefiniowanymi grupami pacjentów. Jedynie

stężenie CCL5/RANTES w surowicy było istotnie wyższe u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby (PASI  $\geq$  15) ( $p = 0,01$ ).

Stężenie CCL17/TARC w surowicy korelowało dodatnio ze stopniem nasilenia świądu ocenianym za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) ( $R = 0,47$ ;  $p = 0,05$ ).

Badanie wykazało istotną statystycznie korelację między stopniem ciężkości łuszczycy ocenianym za pomocą wskaźnika PASI, a nasileniem świądu ocenianym według skali VAS ( $R = 0,34$ ;  $p = 0,039$ ).

#### **Wnioski:**

- Chemokiny wydają się odgrywać rolę w rozwoju ogólnoustrojowego stanu zapalnego w łuszczycy, o czym świadczą istotny statystycznie wzrost stężenia większości analizowanych chemokin w surowicy krwi osób chorujących na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną.
- Nasilenie zmian łuszczycowych wiąże się ze wzrostem intensywności odczuwalnego świądu.
- W badaniu wskazano na rolę CCL17/TARC jako potencjalnego biomarkera nasilenia świądu u pacjentów z łuszczycą.
- Konieczne są dalsze szczegółowe badania nad interakcjami pomiędzy chemokinami, cytokinami prozapalnymi i komórkami układu odpornościowego w łuszczycy w celu poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Udział licznych cytokin prozapalnych przyczynia się do rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy. Uważa się, że przewlekły proces zapalny zachodzący w łuszczycy może odgrywać rolę nie tylko w powstawaniu zmian skórnych, lecz także w procesie formowania się blaszki miażdżycowej w naczyniach krwionośnych. W konsekwencji dochodzi do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, istotnie częściej obserwowanych wśród chorych na łuszczycę, co potwierdzają wyniki **Pracy 1** osiągnięcia habilitacyjnego.

W literaturze wykazano, że zarówno w tworzeniu nacieku zapalnego w łuszczycy, jak i we wczesnych zmianach miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych, uczestniczą podobne cytokiny prozapalne, m.in. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , interleukiny 2, 6 i 8. Wzrost mediatorów stanu zapalnego przyczynia się do destrukcji śródbłonna, a następnie procesu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Sugeruje się, że polimorfizmy genów związanych z cytokinami oraz gospodarką lipidową i metaboliczną mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia, a tym samym wzrostu śmiertelności w grupie chorych na łuszczycę. Jak dotąd nie określono jednoznacznie, które czynniki genetyczne mogą być za to odpowiedzialne.

**Cel 3. Ocena wpływu czynników genetycznych na współwystępowanie łuszczycy oraz schorzeń, będących czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.**

**Purzycka-Bohdan D.**, Kisielnicka A., Bohdan M., Szczerkowska-Dobosz A., Sobalska-Kwapis M., Nedoszytko B., Nowicki R.J., *Analysis of the Potential Genetic Links between Psoriasis and Cardiovascular Risk Factors*, Int. J. Mol. Sci. 2021;22(16):9063.

Intensywny rozwój badań genetycznych w łuszczycy pozwolił na wyodrębnienie genu *HLA-Cw\*06* zlokalizowanego na chromosomie 6, predysponującego w około 30 – 50% przypadków do wystąpienia łuszczycy w populacji kaukaskiej. Dzięki nowej generacji badań asocjacyjnych całego genomu GWAS (ang. *Genome-Wide Association Studies*) obecnie wiadomo, że łuszczycy jest kompleksową chorobą o wielogenowym i wieloczynnikowym modelu dziedziczenia. Związek pomiędzy podłożem genetycznym łuszczycy i czynnikami ryzyka chorób serca i naczyń nadal pozostaje niewyjaśniony.

Celem **Pracy 4** był szczegółowy przegląd i podsumowanie piśmiennictwa dotyczącego roli podłoża genetycznego w etiologii łuszczycy oraz schorzeń, będących czynnikami zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe. W przedstawionej publikacji podjęto próbę wskazania wspólnych wariantów polimorficznych genów jako potencjalnych czynników wpływających na współwystępowanie omawianych chorób.

W oparciu o zgromadzone piśmiennictwo opracowano szczegółową tabelę wskazującą na konkretne miejsca w ludzkim genomie, które mogą mieć wpływ na rozwój łuszczycy oraz które były także raportowane w badaniach nad patogenezą czynników sercowo-naczyniowych. Podkreślono ich wzajemne nakładanie się.

Wyodrębniono wspólne dla łuszczycy i chorób jej współtowarzyszących polimorfizmy w obrębie następujących genów:

- łuszczycy/nadciśnienie tętnicze: *ACE* (*angiotensin-converting enzyme*), *LNPEP* (*insulin-responsive aminopeptidase*), *eNOS* (*endothelial nitric oxide synthase*), *HLA-A* (*major histocompatibility complex, class I, A*)
- łuszczycy/cukrzyca: *CDKAL1* (*CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1*), *JAZF1* (*JAZF zinc finger 1*), *ST6GAL1* (*ST6 beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1*)
- łuszczycy/dyslipidemia: *PCSK9* (*proprotein convertase subtilisin/kexin type-9*), *HLA-C* (*major histocompatibility complex, class I, C*), *APOE* (*apolipoprotein E*)
- łuszczycy/otyłość: *FTO* (*alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase*), *MC4R* (*hypothalamic melanocortin 4 receptor*), *PPAR-γ* (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ*), *HLA-C*
- łuszczycy/zespół metaboliczny: *LEP* (*leptin*)
- łuszczycy/depresja: *PSORS1C3* (*psoriasis susceptibility 1 candidate 3*)
- łuszczycy/choroba wieńcowa: *FUT2* (*alpha-(1,2) fucosyltransferase*), *UBE2L3* (*ubiquitin-conjugating enzyme*) i *SH2B3* (*SH2B adaptor protein 3*).

## Wnioski:

- Istnieje możliwość wspólnego podłoża genetycznego predysponującego do zachorowania na łuszczycę i choroby istotnie zwiększające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.
- Wyniki analiz przeprowadzonych w ramach **Pracy 4** wskazują na potencjalne kierunki dalszych badań genetycznych w poznawaniu etiologii łuszczycy jako choroby ogólnoustrojowej.
- Określenie profilu kliniczno-genetycznego pacjenta z łuszczycą o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym pozwoliłoby w przyszłości na identyfikację chorych z łuszczycą wymagających wcześniejszej, profilaktycznej opieki kardiologicznej, a tym samym zmniejszyłoby śmiertelność w tej grupie chorych.

Powyższa publikacja została nagrodzona **Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** (30.09.2021 r.).

Jedną z najczęściej raportowanych chorób współtowarzyszących łuszczycy jest otyłość, co wykazano w **Pracy 1** osiągnięcia habilitacyjnego. Nadmiar tkanki tłuszczowej uznawany jest za kluczowy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednak niewiele wiadomo jest na temat genetycznej predyspozycji pacjentów z łuszczycą do wystąpienia nadwagi i otyłości. Podsumowanie piśmiennictwa na ten temat, szczegółowo omówione w **Pracy 4** osiągnięcia habilitacyjnego, stało się źródłem inspiracji do realizacji pracy oryginalnej, oceniającej potencjalne znaczenie podłoża genetycznego współwystępowania łuszczycy i otyłości w populacji polskiej. Zadanie to zrealizowano w **Pracy 5 w ramach kontynuacji celu 3**.

Kisielnicka A., Sobalska-Kwapis M., **Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Zabłotna M., Seweryn M., Strapagiel D., Nowicki R.J., Reich A., Samotij D., Szczęch J., Krasowska D., Bartosińska J., Narbutt J., Lesiak A., Barasińska P., Owczarczyk-Saczonek A., Czerwińska J., Szepietowski J.C., Batycka-Baran A., Czajkowski R., Górecka-Sokołowska M., Rudnicka L., Czuwara J., Szczerkowska-Dobosz A., *The Analysis of a Genome-Wide Association Study (GWAS) of Overweight and Obesity in Psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2022;23(13):7396.

Nadprodukcja czynników prozapalnych w łuszczycy powoduje ich ogólnoustrojowe uwalnianie. Zgodnie ze współczesną wiedzą tkanka tłuszczowa jest wysoce aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym produkującym takie adipocytokiny jak TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, leptyna i rezystyna. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest źródłem różnorodnych mediatorów prozapalnych – komórek układu immunologicznego (komórki dendrytyczne, limfocyty T, makrofagi), cytokin oraz chemokin, które sprzyjają stresowi oksydacyjnemu, dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy naczyń. Istnieją dowody na to, że współistnienie łuszczycy i otyłości może wynikać z wzajemnego oddziaływania wielu szlaków genetycznych i obejmować interakcje gen-gen.

Celem **Pracy 5** było porównanie tła genetycznego związanego z otyłością wśród pacjentów z łuszczycą oraz osób nieobciążonych łuszczycą z grupy kontrolnej za pomocą badania asocjacyjnego całego genomu (GWAS). Do badania włączono łącznie 972 pacjentów z łuszczycą i 5878 osób niechorujących na łuszczycę, pochodzących z Polski. Projekt został



przeprowadzony dzięki wielośrodkowej współpracy ośmiu polskich klinik dermatologicznych oraz Pracowni Biobank Uniwersytetu Łódzkiego. Próbkę DNA genotypowano pod kątem ponad 500 000 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) przy użyciu Infinium CoreExome BeadChips (Illumina, San Diego, CA, USA).

W oparciu o analizę statystyczną zidentyfikowano jedenaście sygnałów ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ) związanych z BMI w badanych grupach i ujawniono różną wielkość efektu w każdej podkohorcie. Siedem alternatywnych alleli (rs1558902 w genie *FTO*, rs696574 w genie *CALCRL*, a także rs10968110, rs4551082, rs4609724, rs9320269 i rs2338833) było związanych ze zwiększonym BMI wśród wszystkich pacjentów z łuszczycą, a cztery (rs1556519 w genie *ITLN2*, rs12972098 w genie *AC003006.7*, rs12676670 w genie *PAG1* i rs1321529) były związane z niższym BMI.

Biorąc pod uwagę wiek wystąpienia łuszczycy, tylko jeden SNP miał działanie chroniące przed otyłością wśród chorych na łuszczycę typu I (rs9320269), podczas gdy w grupie osób chorujących na łuszczycę typu II, kilka SNPs wykazało protekcyjny wpływ na rozwój otyłości (rs10968110, rs4609724, rs9320269 i rs1321529).

Wśród analizowanych polimorfizmów najwyższą istotność statystyczną dla całej badanej grupy w kontekście wartości BMI zaobserwowano dla rs1558902 w obrębie genu *FTO* zlokalizowanego na chromosomie 16 ( $p = 4,47 \times 10^{-8}$ ).

#### **Wnioski:**

- Nadmiar tkanki tłuszczowej u pacjentów z łuszczycą ma podłoże wieloczynnikowe i należy brać pod uwagę wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych.
- Istnieje związek pomiędzy 11 polimorfizmami genetycznymi, a nieprawidłową masą ciała u pacjentów z łuszczycą w populacji polskiej.
- Gen *FTO* wykazuje najsilniejszy związek z predyspozycją do rozwoju otyłości wśród chorych na łuszczycę w populacji polskiej (na potencjalną rolę genu *FTO* w predyspozycji do łuszczycy i otyłości zwrócono uwagę w omawianej wcześniej pracy pogładowej osiągnięcia habilitacyjnego tj. w **Pracy 4**).
- Istnieją różnice w predyspozycji genetycznej do wystąpienia otyłości wśród pacjentów z łuszczycą typu I oraz typu II.

Z uwagi na sugerowane w **Pracy 5** pewne predyspozycje genetyczne do nadwagi i otyłości wśród chorych na łuszczycę, wczesne badania przesiewowe i edukacja pacjentów w zakresie powikłań wynikających z otyłości zredukowałyby ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a tym samym przyczyniłyby się do zmniejszenia śmiertelności w populacji chorych na łuszczycę.

W literaturze wykazano, iż kluczową rolę w rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy odgrywają limfocyty T. Dlatego też, kolejnym etapem realizacji osiągnięcia habilitacyjnego było pogłębienie wiedzy na temat możliwego wpływu czynników genetycznych związanych z aktywnością limfocytów T na rozwój łuszczycy.

#### **Cel 4. Ocena potencjalnego wpływu wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) genów związanych z funkcjonowaniem limfocytów T regulatorowych na rozwój łuszczycy i wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby.**

**Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Sobalska-Kwapis M., Zabłotna M., Żmijewski M.A., Wierzbicka J., Gleń J., Strapagiel D., Szczerkowska-Dobosz A., Nowicki R.J., *Assessment of the Potential Role of Selected Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of Genes Related to the Functioning of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis*, *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6061.

Aktywowane limfocyty T oraz wydzielane przez nie cytokiny i czynniki wzrostu stanowią główny składnik nacieku zapalnego w obrębie zmian łuszczycowych. W szczególności dysfunkcyjne limfocyty T pomocnicze (Th1, Th17, Th22 i limfocyty T regulatorowe) są uznawane za istotne komórki biorące udział w rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy. Ostatnie badania wskazują na kluczową rolę upośledzonej zdolności supresyjnej regulatorowych limfocytów T (Tregs) w patogenezie tej choroby. Podłoże genetyczne dysfunkcji Tregs w łuszczycy pozostaje nieznane.

Celem **Pracy 6** była ocena związku rozwoju łuszczycy z wybranymi SNPs genów, których produkty białkowe odgrywają istotną rolę w regulacji różnicowania i funkcji Tregs. W ramach niniejszej pracy analizowano trzy grupy badawcze, z których każda składała się z pochodzących z Polski niespokrewnionych osób chorujących na łuszczycę oraz osób zdrowych, nieobciążonych łuszczycą: 1) 192 pacjentów z łuszczycą i 5605 zdrowych ochotników celem genotypowania mikromacierzy; 2) 150 pacjentów z łuszczycą i 173 zdrowych ochotników celem badań ARMS-PCR; 3) 6 pacjentów z łuszczycą i 6 zdrowych ochotników celem analizy ekspresji wybranych genów w skórze. Do określenia częstości występowania SNPs wykorzystano analizę mikromacierzy DNA (283 SNPs w obrębie 57 genów, kodujących białka zaangażowane w funkcjonowanie Tregs) oraz metodę ARMS-PCR (8 SNPs w obrębie 7 genów). W biopsjach skóry określono ekspresję mRNA wybranych genów.

W pracy wykazano statystycznie istotne różnice w częstości występowania alleli 4 SNPs w obrębie 3 genów (*TNF*, *IL12RB2*, *IL12B*) pomiędzy pacjentami z łuszczycą o wczesnym początku wystąpienia choroby (pierwsze objawy poniżej 40 roku życia), a grupą kontrolną. Ponadto, istniały różnice w częstości występowania alleli dla kolejnych 22 SNPs w obrębie 12 genów (*IL13/TH2LCRR*, *IL12RB2*, *IL23R*, *IL6R*, *RUNX1*, *NRP1*, *IL17RA*, *PPARG*, *ENTPD1*, *CTLA4*, *STAT5B* i *CD274*) w grupie wszystkich pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Najniższą wartość *p* zaobserwowano dla rs3093662 genu *TNF*, a nosiciele allelu G polimorfizmu rs3093662 *TNF* mieli 2,73 razy większe ryzyko rozwoju łuszczycy o wczesnym początku.

Analiza porównawcza częstości występowania SNPs w grupie pacjentów z łuszczycą typu II (pierwsze objawy w lub po 40 roku życia), a grupą kontrolną wykazała inne wyniki niż te obserwowane w grupie pacjentów z typem I łuszczycy. Spośród badanych SNPs osiem z nich wiązało się z wyższym ryzykiem łuszczycy typu II (najniższe wartości *p* zidentyfikowano dla SNPs *IL6R*: rs7553796, rs4845618 i rs4845625), podczas gdy efekt protekcyjny w zakresie

rozwoju łuszczycy typu II zaobserwowano dla dziewięciu SNPs (najniższą wartość p zidentyfikowano dla rs8069645 w *STAT3*).

Co więcej, badanie wykazało odwrotny efekt testowanego SNP *IL10RA* w porównaniu z wynikami uzyskanymi z analizy łuszczycy typu I oraz łuszczycy typu II. Częstość allelu G rs2228055 (*IL10RA*) była istotnie wyższa w grupie pacjentów z łuszczycą typu II w porównaniu do grupy kontrolnej, podczas gdy allel G rs2228055 (*IL10RA*) był istotnie rzadszy w grupie pacjentów z łuszczycą typu I. Zatem obecność allelu G rs2228055 wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju łuszczycy typu II ( $p = 0,04$ ,  $OR = 2,03$ ), natomiast w grupie chorych z łuszczycą typu I allel ten wykazywał działanie ochronne przed wystąpieniem łuszczycy ( $p = 0,03$ ,  $OR = 0,45$ ).

Na podstawie metody ARMS-PCR odnotowano związek pomiędzy występowaniem polimorfizmów w obrębie 4 genów (*IL4*, *IL10*, *TGFB1* i *STAT3*), a ryzykiem rozwoju łuszczycy.

W porównaniu ze skórą zdrową zmiany łuszczycowe charakteryzowały się niższą ekspresją mRNA genów *FOXP3*, *CTLA4* i *IL2*, których produkty białkowe są kluczowe dla rozwoju i aktywacji Tregs, natomiast istotnie wyższą ekspresję mRNA genów *TNF* i *IL1A*, kodujących białka o właściwościach prozapalnych.

#### **Wnioski:**

- Limfocyty T regulatorowe odgrywają rolę w hamowaniu procesu zapalnego w przebiegu łuszczycy, zaś regulacja ich funkcjonowania jest wielopłaszczyznowa, uwzględniając również znaczenie czynników genetycznych.
- Obecność polimorfizmów w obrębie genów kodujących białka wpływające na aktywność limfocytów T regulatorowych wydaje się odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy i może mieć wartość prognostyczną, co wymaga dalszych analiz.
- Praca wskazała na odrębności genetyczne pomiędzy łuszczycą o wczesnym (typ I) i późnym (typ II) początku wystąpienia w populacji polskiej.

Według danych z literatury, na aktywność i różnicowanie limfocytów T regulatorowych może mieć wpływ interleukina 33 (IL-33) i jej receptor ST. Badania ostatnich lat rzucają nowe światło na rolę IL-33 w immunoregulacji komórek oraz udział w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, otyłości oraz cukrzycy typu 2. Istniejące dane wskazujące na prozapalną aktywność IL-33 w komórkach śródbłonna naczyniowego. Postuluje się, że IL-33 może również odgrywać rolę w uogólnionej reakcji zapalnej obserwowanej w łuszczycy. Dlatego kolejnym etapem osiągnięcia habilitacyjnego była realizacja celu 5.

#### **Cel 5. Ocena znaczenia interleukiny 33 i jej receptora ST2 w łuszczycy oraz wpływu aktywnej formy witaminy D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) na ich ekspresję w skórze.**

Wierzbicka J.M., Piotrowska A., **Purzycka-Bohdan D.**, Olszewska A., Nowak J.I., Szczerkowska-Dobosz A., Nedoszytko B., Nowicki R.J., Żmijewski M.A., *The Effects of Vitamin D on the Expression of IL-33 and Its Receptor ST2 in Skin Cells; Potential Implication for Psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2021;22(23):12907.

Interleukina 33 należy do rodziny IL-1 i jest wytwarzana konstytutywnie przez komórki nabłonkowe i śródbłonkowe różnych narządów, m.in. w skórze. Bierze udział w utrzymaniu homeostazy tkanek, naprawie i odpowiedzi immunologicznej, w tym aktywacji limfocytów Th2. Sugerowano również udział IL-33 w patogenezie kilku chorób zapalnych, w tym łuszczycy, ale jej rola w etiologii tego schorzenia nie została określona. Łuszczycą jest przykładem choroby, w której aktywne formy witaminy D i jej analogi okazały się skuteczną formą terapii, choć dokładny mechanizm ich działania nie jest w pełni poznany.

Celem **Pracy 7** była analiza ekspresji IL-33 i jej receptora ST2 w łuszczycy oraz wpływu aktywnej formy witaminy D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) na ich ekspresję w komórkach skóry. W pracy zbadane zostały profile mRNA i białek IL-33 i ST2 u 18 pacjentów z łuszczycą i 13 zdrowych ochotników za pomocą qPCR i technik barwienia immunologicznego. Potencjalny wpływ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i jej receptora (VDR) na ekspresję IL-33 i ST2 analizowano w hodowlanych keratynocytach, melanocytach, fibroblastach i komórkach raka podstawnokomórkowego.

W pracy wykazano, że ekspresja mRNA dla *IL-33* była podwyższona głównie w skórze łuszczycowej, ale nie w obrębie pozornie zdrowej skóry pobranej z otoczenia zmiany łuszczycowej. Co ciekawe, poziom mRNA *ST2* był obniżony w zmianach łuszczycowych w porównaniu zarówno z tkanką brzeźną, jak i zdrową skórą pobraną od osób niechorujących na łuszczycę.

Ponadto zaobserwowano, że  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  skutecznie stymuluje ekspresję mRNA *IL-33* i jej receptora *ST2* w sposób zależny od czasu w keratynocytach i w mniejszym stopniu w melanocytach, ale nie w fibroblastach. Wpływ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na ekspresję *IL-33* i *ST2* był zależny od jej receptora VDR zarówno na poziomie mRNA, jak i białkowym.

#### **Wnioski:**

- Istotny wzrost ekspresji IL-33 w obrębie zmian łuszczycowych sugeruje potencjalną rolę tej cytokiny w patogenezie łuszczycy.
- Uzyskane wyniki wykazały, że witamina D moduluje sygnalizację IL-33 w sposób zależny od jej receptora VDR, otwierając tym samym nowe perspektywy poznania mechanizmu działania witaminy D i jej analogów w terapii łuszczycy.

Powyższa publikacja została nagrodzona **Nagrodą Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** (31.12.2021 r.).

Potencjalna protekcyjna rola witaminy D w łuszczycy została zasugerowana w oparciu o wstępne wyniki prac badawczych w doniesieniu zjazdowym *Potential new protective mechanisms for vitamin D in psoriasis* podczas III Międzynarodowej Konferencji EVIDAS 2017 – „Witamina D – minimum, maximum, optimum” (Warszawa 22-23 września 2017 r.), autorzy doniesienia zjazdowego: Wierzbicka J., **Purzycka-Bohdan D.**, Piotrowska A., Szczerkowska-Dobosz A., Zieliński J., Żmijewski M.A.

#### **D. Podsumowanie osiągnięcia habilitacyjnego ze wskazaniem potencjalnych implikacji klinicznych**

Powyżej omówiony cykl siedmiu powiązanych tematycznie prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego podkreśla znaczenie łuszczycy jako choroby ogólnoustrojowej, która wiąże się nie tylko z obecnością zmian skórnych, ale również świądu i zwiększonym ryzykiem rozwoju wielu schorzeń współtowarzyszących.

Po raz pierwszy opracowana na szeroką skalę w Polsce, szczegółowa charakterystyka populacji chorych na łuszczycę wraz z podkreśleniem konsekwencji i ograniczeń wynikających z choroby (**Praca 1**), może być wiarygodnym źródłem informacji o łuszczycy dla pacjentów i lekarzy w ich codziennej praktyce klinicznej. Przewlekły charakter łuszczycy, obecność stygmatyzujących zmian skórnych i paznokciowych oraz świądu zgłaszanego przez ponad 83% chorych, w sposób znaczący obniża jakość życia pacjentów z łuszczycą. Zapewnienie wsparcia psychologicznego chorym mogłoby zmniejszyć ryzyko depresji i stosowania używek w tej grupie pacjentów oraz przyczyniłoby się do zwiększenia chęci podejmowania terapii przeciwłuszczycowej. Biorąc pod uwagę znamienne wpływy czynników środowiskowych (m.in. stresu, spożywania alkoholu, palenia papierosów, nieprawidłowych nawyków żywieniowych) na przebieg łuszczycy, istotna wydaje się edukacja pacjentów i społeczeństwa w zakresie choroby, co przyniosłoby wymierne korzyści zarówno zdrowotne, jak i socjoekonomiczne. Ponadto badanie ujawniło, że aż połowa pacjentów z łuszczycą w Polsce, zarówno kobiet, jak i mężczyzn, zgłaszała występowanie schorzeń będących czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Obserwowane wśród chorych na łuszczycę zaburzenia w gospodarce lipidowej czy podwyższone wartości ciśnienia tętniczego skłaniają do regularnej oceny tych parametrów. Wykrycie tych nieprawidłowości na wczesnym etapie i wdrożenie skutecznego leczenia mogłoby zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych na łuszczycę. Sugerowane w **Pracy 1** holistyczne podejście do łuszczycy oraz lepsze zrozumienie ograniczeń wynikających z choroby z pewnością przyczyni się do osiągania lepszych efektów terapeutycznych. Wykazany szereg poważnych konsekwencji zdrowotnych łuszczycy skłania do opracowania wskazówek dotyczących zmian systemowych, zapewniających pacjentom obciążonym łuszczycą lepszy dostęp do wielospecjalistycznej opieki zdrowotnej.

Analizując patogenezę łuszczycy w osiągnięciu, dokonano oceny potencjalnej roli IL-31 oraz chemokin w rozwoju zmian skórnych i świądu. Wykazane w **Pracy 2** znacząco wyższe stężenia IL-31 w surowicy krwi chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy kontrolnej, może świadczyć o jej potencjalnej roli w rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej w przebiegu łuszczycy. Nie odnotowano jednak istotnego wpływu poziomu IL-31 w surowicy krwi na stopień ciężkości zmian skórnych. W oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono, że polimorfizmy -1066G/A i -2057G/A promotora genu *IL-31* mogą mieć istotny wpływ na rozwój łuszczycy, co z pewnością uzasadnia przeprowadzenie dalszych badań. Podjęta analiza patogenezы świądu w łuszczycy w odniesieniu do sugerowanej roli IL-31 nie wykazała korelacji poziomu IL-31 w surowicy krwi ze stopniem nasilenia świądu. Zatem ocena poziomu IL-31 w surowicy nie jest

wiarygodnym markerem nasilenia dolegliwości świądowych w tej grupie chorych. Wykazany w **Pracy 3** istotny wzrost stężenia wybranych chemokin w surowicy krwi osób chorujących na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną sugeruje współdziałanie tych małowcząsteczkowych białek w rozwoju ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Spośród analizowanych chemokin CCL17/TARC wydaje się być potencjalnym biomarkerem nasilenia świądu u pacjentów z łuszczycą.

W osiągnięciu habilitacyjnym (**Praca 4 i 5**) wykazano możliwe wspólne podłoże genetyczne predysponujące do zachorowania na łuszczycę i choroby istotnie zwiększające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, wskazując na polimorfizmy konkretnych genów. Wytycza to nowy potencjalny kierunek badań genetycznych w łuszczycy. Określenie profilu kliniczno-genetycznego pacjenta z łuszczycą o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym pozwoliłoby w przyszłości na identyfikację chorych wymagających wcześniejszej, profilaktycznej opieki kardiologicznej.

Limfocyty T regulatorowe wydają się odgrywać znaczącą rolę w hamowaniu procesu zapalnego w przebiegu łuszczycy. Wyniki badań przedstawione w **Pracy 6** wskazują na istotny wpływ polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) genów związanych z działaniem limfocytów T regulatorowych na ryzyko i wiek wystąpienia łuszczycy. Wykazano szczególną rolę polimorfizmów w obrębie genów *TNF*, *IL12RA* i *IL12B*, których produkty białkowe są ważne z punktu widzenia stosowanych obecnie w łuszczycy terapii biologicznych (inhibitory  $TNF-\alpha$ , inhibitory IL12/IL23). Nosiciele allelu G polimorfizmu rs3093662 *TNF* mają aż 2,73 razy większe ryzyko rozwoju łuszczycy o wczesnym początku. Ponadto prezentowane istotne różnice w częstości występowania polimorfizmów u pacjentów o wczesnym i późnym początku łuszczycy, ukazują odmienności podłoża genetycznego łuszczycy typu I oraz typu II.

W osiągnięciu naukowym (**Praca 7**) wskazano na potencjalną rolę IL-33 i jej receptora ST2 w łuszczycy oraz potwierdzono wpływ aktywnej formy witaminy D ( $1,25(OH)_2D_3$ ) na ich ekspresję w komórkach skóry. Wykazano, że  $1,25(OH)_2D_3$  skutecznie stymuluje zarówno ekspresję IL-33, jak i jej receptora w sposób zależny od czasu w keratynocytach i w mniejszym stopniu w melanocytach. Ponadto zaobserwowano, iż stymulacja ta jest zależna od receptora witaminy D (VDR). Uzyskane wyniki sugerują, że witamina D może modulować sygnalizację IL-33, wskazując tym samym na potencjalny mechanizm działania witaminy D, której pochodne wykorzystuje się obecnie w terapii łuszczycy.

Przedstawiony cykl prac wraz z publikacjami odzwierciedla moje zainteresowanie i zaangażowanie w pogłębianie stanu wiedzy na temat patogenezy łuszczycy. Poprzez przeprowadzenie analiz wpływu zarówno czynników środowiskowych, jak i wybranych czynników immunologicznych oraz czynników genetycznych na rozwój zmian skórnych, świądu i zaburzeń ogólnoustrojowych, wykazałam istniejące zależności kliniczno-patogenetyczne w łuszczycy. Ponadto w cyklu prezentowanych prac wskazałam możliwe kierunki badawcze w celu bliższego poznania wielopłaszczyznowej etiologii łuszczycy oraz poszukiwania potencjalnych punktów uchwytu terapii przeciwłuszczycowych.

## **Wnioski końcowe odpowiadające 5 zrealizowanym celom:**

- 1) Biorąc pod uwagę przedstawioną skalę problemów zdrowotnych chorych na łuszczycę w Polsce, pacjenci obciążeni łuszczycą wymagają wielospecjalistycznej opieki zdrowotnej.
- 2) Zarówno IL-31 jak i chemokiny współuczestniczą w rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w łuszczycy. Chemokina CCL17/TARC wydaje się być potencjalnym biomarkerem nasilenia świądu łuszczycowego.
- 3) Wyniki badań wskazują na wspólne podłoże genetyczne predysponujące do zachorowania na łuszczycę i schorzenia istotnie zwiększające ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.
- 4) Obecność polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genów związanych z funkcjonowaniem limfocytów T regulatorowych wydaje się mieć wpływ na ryzyko i wiek wystąpienia łuszczycy.
- 5) IL-33 może odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy, zaś wykazana modulacja jej ekspresji przez aktywną formę witaminy D otwiera nowe perspektywy poznania mechanizmu działania witaminy D w terapii łuszczycy.

## **E. Podsumowanie pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych poza cyklem habilitacyjnym**

Poza zagadnieniami wchodzącymi w skład osiągnięcia habilitacyjnego, w swojej dotychczasowej pracy naukowej oraz badawczej podejmowałam różnorodne aspekty z zakresu tematyki łuszczycy:

### **I. Rola aparatu lizosomalnego w etiologii zmian łuszczycowych**

Jestem współautorem pracy oryginalnej, dotyczącej roli aparatu lizosomalnego w patogenezie łuszczycy, która powstała we współpracy z Katedrą Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego: *Lysosome Alterations in the Human Epithelial Cell Line HaCaT and Skin Specimens: Relevance to Psoriasis*, Bocheńska K., Moskot M., Malinowska M., Jakóbkiewicz-Banecka J., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Pleńkowska J., Słomiński B., Gabig-Cimińska M., *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2255 [IF: 4,556; MEiN: 140].

Zakres przemian molekularnych zachodzących w komórkach naskórka pacjentów z łuszczycą oraz stan i rola lizosomu, będącego ośrodkiem kontroli metabolizmu komórkowego, pozostają nadal niewyjaśnione. Architektura naskórka jest w dużej mierze regulowana przez działanie lizosomów. Lizosomy to organella, uczestniczące w wielu istotnych procesach, takich jak: trawienie wewnątrzkomórkowe, transport cholesterolu, apoptoza, adhezja i migracja komórek, prezentacja antygenów, naprawa błon komórkowych czy kontrola wybranych szlaków metabolicznych. Lizosomy mogą więc odgrywać kluczową rolę

w modulacji odpowiedzi immunologicznej, a co za tym idzie stanowić potencjalny cel terapeutyczny wielu schorzeń o podłożu zapalnym, m.in. łuszczycy.

Celem badań była charakterystyka biogenezy i działania lizosomów w łuszczycy przy zastosowaniu dwuwymiarowego (2D) modelu *in vitro* keratynocytów linii HaCaT oraz analiz *in situ*, tj. tkanek skórnych, pobranych od osób chorujących na łuszczycę oraz zdrowych ochotników.

Oznaczenia fluorescencyjne oraz immunohistochemiczne wykazały zwiększony poziom ilości lizosomów (marker LAMP1, ang. *Lysosomal-Associated Membrane Protein 1*) zarówno w komórkach naskórka – hodowlach *in vitro* keratynocytów o fenotypie łuszczycowym (jednocześnie przy obniżonej ilości całkowitej puli kwaśnych organelli), jak i w materiale biopsji skórnych u 70% pacjentów. Chorzy z najwyższą wartością wskaźników PASI, BSA i DLQI wykazali znacząco zwiększony poziom białka błony lizosomalnej LAMP1 w obrębie naskórka. Ponadto stwierdzono, iż wzorzec zmian ekspresji genów kodujących białka związane z biogenezą i działaniem lizosomów był zmieniony w hodowlanych keratynocytach o fenotypie łuszczycowym, w porównaniu do skóry osób zdrowych. Jednocześnie wzorzec ten był porównywalny dla skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo pobranej od osób chorujących na łuszczycę. Może to sugerować, iż zmiany ilościowe i jakościowe układu endosomalno-lizosomalnego zachodzą jeszcze przed wystąpieniem charakterystycznego fenotypu choroby. Obserwowana w tkankach skórnych pacjentów zmniejszona aktywność genów kodujących czynniki transkrypcyjne rodziny MiT/TFE (ang. *Microphthalmia/transcription factor E family*), odpowiedzialne za biogenezę lizosomów, może wynikać m.in. z:

- podwyższonej ekspresji genu *MTORC1* (ang. *Mammalian target of rapamycin kinase*), którego produkt białkowy jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego EB (TFEB),
- obniżenia aktywności genów *PPP3CA* i *PPP3CB* kodujących podjednostki kalcyneuryny, będącej aktywatorem czynnika TFEB.

Zwiększona liczba lizosomów może być zatem spowodowana potencjalną deregulacją szlaków sygnalizacyjnych zależnych od stresu retikulum endoplazmatycznego.

Podsumowując, zaburzenia związane z funkcjonowaniem lizosomów wydają się odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy. Zmiany ilościowe i jakościowe aparatu endosomalno-lizosomalnego w tkance chorobowo zmienionej mogą skutkować modulacją aktywności wybranych enzymów hydrolitycznych, m.in. zaangażowanych w szlak przemian sfingolipidów, niezbędnych do tworzenia prawidłowej struktury naskórka. W konsekwencji może dochodzić do zaburzeń ilościowych ceramidów/sfingolipidów, a tym samym do braku różnicowania keratynocytów, ich nadmiernej proliferacji, zahamowania procesu apoptozy oraz do uszkodzenia bariery skórnej. Uzyskane wyniki pozwalają dodatkowo na charakterystykę zaburzeń procesów autofagii oraz prawidłowej biogenezy lizosomów.

Zdefiniowanie profilu molekularnego łuszczycy w kontekście roli pełnionej przez lizosomy, jest nie tylko interesujące, ale i pożądane. Praca ta uzasadnia potrzebę prowadzenia badań i analiz zjawisk w łuszczycy zachodzących na poziomie molekularnym, które w przyszłości mogą przyczynić się do dalszego rozwoju ukierunkowanej, spersonalizowanej terapii pacjentów.



## II. Znaczenie interleukiny 16 w patogenezie łuszczycy

Jestem pierwszym autorem pracy poglądowej, poświęconej znaczeniu plejotropowej cytokiny, interleukiny 16 (IL-16), w rozwoju zmian skórnych w łuszczycy oraz jej roli w innych zapalnych chorobach skóry: *Rola interleukiny 16 w patogenezie wybranych chorób skóry*, **Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., Żmijewski M., Szczerkowska-Dobosz A., Zabłotna M., Nowicki R., *Przegl. Dermatol.* 2014: t. 101, nr 1, s. 65-72 [MEiN: 6].

Ponadto jestem pierwszym autorem pracy oryginalnej poświęconej roli IL-16 w łuszczycy: *Assessment of interleukin 16 serum levels and skin expression in psoriasis patients in correlation with clinical severity of the disease*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Zabłotna M., Wierzbicka J., Piotrowska A., Żmijewski M., Nedoszytko B., Nowicki R., *PLoS ONE* 2016: vol. 11, nr 10, art. ID e0165577, s. 1-12 [IF: 2,806; MEiN: 35]. W pracy wykazano związek między poziomem IL-16 w surowicy krwi a ciężkością łuszczycy, podkreślając tym samym rolę IL-16 jako potencjalnego markera aktywności choroby. Ponadto odnotowano dodatnią korelację pomiędzy poziomem mRNA *IL-16* i *CD4* w zmienionej chorobowo skórze, co może wskazywać na miejscową interakcję IL-16 z limfocytami T CD4+ w procesie tworzenia blaszek łuszczycowych. W oparciu o przeprowadzoną analizę częstości występowania genotypów i alleli polimorfizmu -295 T/C promotora genu *IL-16* w grupie osób chorych na łuszczycę oraz w grupie kontrolnej, wykazano, iż polimorfizm -295 T/C promotora genu *IL-16* wydaje się nie mieć wpływu na rozwój i przebieg łuszczycy.

## III. Znaczenie MCP-1 i RANTES w łuszczycy

Jestem współautorem pracy oryginalnej, oceniającej rolę chemokin MCP-1 i RANTES w etiologii łuszczycy: *The -2518 A/G MCP-1 and -403 G/A RANTES promoter gene polymorphisms are associated with psoriasis vulgaris*, Zabłotna M., Sobjanek M., **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Nedoszytko B., Nowicki R. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016: vol. 41, nr 8, s. 878-883 [IF: 1,589; MEiN: 20]. W pracy wykazano istotnie wyższe stężenia MCP-1 i RANTES w surowicy krwi osób chorych na łuszczycę w stosunku do grupy kontrolnej oraz związek RANTES z ciężkością choroby i jego potencjalną funkcję markera nasilenia choroby, a nawet celu terapeutycznego. Z przeprowadzonych analiz wynikało, iż polimorfizmy -2518 A/G promotora genu *MCP-1* i -403 G/A promotora genu *RANTES* mogą odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy (polimorfizm -2518 A/G promotora genu *MCP-1* wiązał się z wyższym ryzykiem zachorowania na łuszczycę, podczas gdy polimorfizm -403 G/A promotora genu *RANTES* wykazywał związek z ciężkością choroby wyrażoną w skali PASI). Niemniej jednak powyższe polimorfizmy nie miały istotnego wpływu na poziom kodowanych przez nie chemokin w surowicy krwi.

#### IV. Rola receptorów Toll-like w łuszczycy

Zajmowałam się badaniem roli receptorów Toll-like (TLR) w łuszczycy, białek odgrywających kluczową rolę w odpowiedzi odpornościowej nieswoistej. Efektem prac jest publikacja, której jestem współautorem: *The significance of Toll-like receptor (TLR) 2 and 9 gene polymorphisms in psoriasis*, Zabłotna M., Sobjanek M., **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Nedoszytko B., Nowicki R.J. *Post. Dermatol. Alergol.* 2017: t. 34, nr 1, s. 85-86 [IF: 1,471; MEiN: 15]. W pracy nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania genotypów i alleli polimorfizmów *TLR2* i *TLR9* u pacjentów z łuszczycą i w grupie kontrolnej. Obecność allelu G polimorfizmu Arg753Gln *TLR2* była statystycznie częstsza w grupie chorych z łuszczycą o późnym początku wystąpienia (typ II) w porównaniu z łuszczycą o wczesnym początku (typ I) ( $p = 0,0127$ ). Natomiast obecność allelu T polimorfizmu -1237 T/C *TLR9* była wyraźnie częściej stwierdzana w grupie chorych na łuszczycę typu I ( $p = 0,0086$ ), a jego obecność wiązała się z ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem rozwoju łuszczycy typu I (OR = 2,23;  $p = 0,098$ ).

#### V. Potencjalna rola genisteiny w terapii łuszczycy

Współpracowałam z Katedrą Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego w zakresie badań nad molekularnym mechanizmem działania genisteiny (organicznego związku z grupy flawonoidów) w aspekcie jej potencjalnego zastosowania w leczeniu łuszczycy, czego zwieńczeniem jest publikacja: *Molecular action of isoflavone genistein in the human epithelial cell line HaCaT*, Smolińska E., Moskot M., Jakóbkiewicz-Banecka J., Węgrzyn G., Banecki B., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Gabig-Cimińska M., *PLoS ONE* 2018: vol. 13, nr 2, art. ID e0192297, s. 1-27 [IF: 2,776; MEiN: 40]. Praca powstała w ramach grantu NCRD - PBS1/B7/7/2012.

#### VI. Modulacja ekspresji skórniego analogu osi podwzgórzowo- przysadkowo- nadnerczowej w łuszczycy

W ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Histologii Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego brałam udział w badaniach nad modulacją ekspresji skórniego analogu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. *HPA*) w łuszczycy, których wyniki zaprezentowano podczas 51. Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików: *Tkanki, komórki, geny*, Warszawa, 12 – 14 września 2019 r. (autorzy: Żmijewski M.A., Wierzbicka J., **Purzycka-Bohdan D.**, Antoniewicz J., Szczerkowska-Dobosz A.).

#### VII. Prace kazuistyczne z zakresu łuszczycy

Na łamach czasopisma *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* opublikowałam opis przypadku klinicznego niezwykle rzadkiej lokalizacji łuszczycy w obrębie czerwieni wargowej u pacjentki z ciężkim łuszczycowym zapaleniem stawów: *Psoriasis of the*

*lips associated with severe psoriatic arthritis: a case report*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Biernat W., Jaśkiewicz-Nyckowska D., Nowicki R., J. Deutsch. Dermatol. Ges. 2015: vol. 13, nr 10, s. 1024-1025 [IF: 2,511; MEiN: 25].

#### **VIII. Pozostałe publikacje poświęcone tematyce łuszczycy, których jestem współautorem:**

- *Assessment of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis*, Komorowska O., Bohdan M., Szczerkowska-Dobosz A., Rawicz-Zegrzda D., Dudziak M., Zdrojewski T., Gruchała M., **Purzycka-Bohdan D.**, Nowicki R., Acta Dermatovenerol. Croat. 2016: vol. 24, nr 4, s. 261-267 [IF: 0,725; MEiN: 15]
- *Leczenie łuszczycy u dzieci*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Świętecka-Czaj J., Dermatol. Dypl. 2016: t. 7, nr 5, s. 25-30 [MEiN: 2]
- *Leki biologiczne: nowa era w terapii łuszczycy*, Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Błażewicz I., Dermatol. Dypl. 2016: t. 7, nr 1, s. 40-47 [MEiN: 2]
- *Odmienności kliniczne łuszczycy u dzieci*, Świętecka-Czaj J., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Dermatol. Dypl. 2016: t. 7, nr 6, s. 32-38 [MEiN: 2]
- *Problemy dotyczące fałszywie dodatnich testów laboratoryjnych podczas kwalifikacji do programu "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej" na podstawie dwóch przypadków*, Jaśkiewicz-Nyckowska D., Szczerkowska-Dobosz A., Czubek M., **Purzycka-Bohdan D.**, Przegl. Dermatol. 2015: t. 102, nr 1, s. 33-36. [MEiN: 12]
- *Genetic background of skin barrier dysfunction in the pathogenesis of psoriasis vulgaris*, Stawczyk-Macieja M., Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K., **Purzycka-Bohdan D.**, Post. Dermatol. Alergol. 2015: t. 32, nr 2, s. 123-126 [IF: 1,342; MEiN: 15]
- *Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń*, Komorowska O.R., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Rawicz-Zegrzda D., Dudziak M., Przegl. Dermatol. 2014: t. 101, nr 6, s. 500-506 [MEiN: 6].

#### **IX. Książka poświęcona tematyce łuszczycy**

Jestem współautorem rozdziałów w książce *ABC łuszczycy. Łuszczyca w pytaniach i odpowiedziach*, wydanej pod red. prof. Romana Nowickiego i dr hab. n. med. Anety Szczerkowskiej-Dobosz, (wyd. Termedia, Poznań 2016 r.).

#### **X. Nagrody i wyróżnienia za prace nad patogenezą łuszczycy**

- **III nagroda** za prezentację ustną pracy *Znaczenie interleukiny 16 w łuszczycy* podczas sesji konkursowej Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Warszawa (14.11.2014 r.)
- **Stypendium dla najlepszych doktorantów GUMed** (25.02.2015 r.)

- **II nagroda** podczas sesji sprawozdawczej Doktorantów 23. Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Naukowej ISSC za przedstawienie pracy *Rola interleukiny 16 w patogenezie łuszczycy* (23 – 25.04.2015 r.)
- **Nagroda Naukowa Zespołowa I-go stopnia** przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad etiopatogenezą łuszczycy (Gdańsk, 15.12.2017 r.)

Dotychczasowe doświadczenie zawodowe, realizowane przeze mnie projekty naukowe, prace oryginalne i pogładowe opublikowane w czasopismach polskich i zagranicznych, jak również nawiązane współpracy z innymi ośrodkami naukowymi, pozwoliły mi znacząco zwiększyć wiedzę na temat łuszczycy, bliżej poznać jej patomechanizm oraz dostarczyły pomysłów związanych z planowaniem i realizacją kolejnych etapów pracy naukowo-badawczej, której wynikiem jest cykl publikacji, wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego.

Poza tematyką łuszczycy w trakcie swojej działalności naukowej publikowałam prace dotyczące m.in. sarkoidozy skóry, infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego, nadpotliwości, infekcji grzybiczych, łupieżu różowego Giberta, liszaja płaskiego, zespołu Raynauda, nabytej lipoatrofii twarzy, żółtakoziarniniakowatości młodzieńczej, wrodzonych wad struktury włosów oraz celowej pigmentacji skóry (*Załącznik 6 – Wykaz osiągnięć naukowych*).

#### **F. Analiza bibliometryczna (05.05.2023 r.)**

Łączna liczba prac (całkowity dorobek): **84**, w tym prac z Impact Factor: **26**

Łączna punktacja Impact Factor (całkowity dorobek): **80,017**

Łączna punktacja MEiN (całkowity dorobek): **2087**

Punktacja Impact Factor przed uzyskaniem tytułu doktora: **11,160**

Punktacja Impact Factor po uzyskaniu tytułu doktora: **68,857**

Punktacja Impact Factor po uzyskaniu tytułu doktora, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego: **31,189**

Wartość Impact Factor wszystkich publikacji, w których jestem pierwszym autorem (całkowity dorobek): **39,802**; (po doktoracie): **34,485**

Wartość Impact Factor za prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem (całkowity dorobek): **21,850**; (po doktoracie): **19,044**

Liczba cytowań i indeks Hirscha:

źródło	liczba cytowań	bez autocytowań	indeks-h
<i>Scopus</i>	225	208	9
<i>Web of Science Core Collection</i>	216	193	10

## 5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

### a) Współpraca z Katedrą Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego

#### Projekt 1

Z ramienia jednostki współpracującej, Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, uczestniczę w realizacji projektu badawczego ***Poznanie molekularnych podstaw regulacji aktywności lizosomu, potencjalnego celu interwencji terapeutycznej w chorobach zapalnych skóry, na przykładzie łuszczycy***, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (2017/27/B/NZ3/02212; grant OPUS 14). Projekt realizowany jest przez Katedrę Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego.

Dotychczasowy postęp w badaniach pozwolił na opisanie podstawowych mechanizmów fizjologicznych prowadzących do rozwoju blaszek łuszczycowych, niemniej jednak mechanizmy molekularne kontrolujące proteolityczny system lizosomalny w komórkach osób chorujących na łuszczycę, potencjalnie związany z występującym u pacjentów odczynem zapalnym, pozostają w dalszym ciągu nieznane. Uważa się, iż w skórze osób chorujących na łuszczycę dochodzi do zmian związanych z obecnością i działaniem tych organelli komórkowych oraz modulacji aktywności enzymów w nich występujących. Brakuje jednak badań oceniających funkcjonowanie lizosomów w stanach zapalnych w przebiegu łuszczycy. Realizacja zaprojektowanych prac przyczyni się do lepszego poznania mechanizmów zaburzeń immunologicznych w łuszczycy.

W ramach realizacji powyższego projektu badawczego została opublikowana praca *Lysosome Alterations in the Human Epithelial Cell Line HaCaT and Skin Specimens: Relevance to Psoriasis*, Bocheńska K., Moskot M., Malinowska M., Jakóbkiewicz-Banecka J., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Pleńkowska J., Słomiński B., Gabig-Cimińska, M., Int. J. Mol. Sci. 2019;20(9):2255, szczegółowo omówiona w punkcie 4 E.

Mój udział w projekcie z ramienia jednostki współpracującej, Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, opiera się na uczestniczeniu w opracowywaniu części klinicznej metodologii badania, rekrutacji pacjentów i grupy kontrolnej, przeprowadzaniu badania fizykalnego chorych wraz z oceną ciężkości łuszczycy, pobieraniu materiału biologicznego w postaci krwi i biopsji skóry, ankietyzacji oraz przechowywaniu pozyskanych danych klinicznych, jak również opracowywaniu aspektów klinicznych ujętych w projekcie. Projekt jest w trakcie realizacji.

#### Projekt 2

W ramach współpracy z Katedrą Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego uczestniczę także w realizacji projektu badawczego ***Analiza związku deregulacji układu endosomalno-lizosomalnego z procesem prezentacji antygenów przy udziale cząsteczek MHC klasy II w odniesieniu do łuszczycy***, z ramienia jednostki

współpracującej – Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed. Projekt finansowany jest przez Narodowe Centrum Nauki (**2019/35/N/NZ3/00262; PRELUDIUM 18**).

Keratynocyty o fenotypie łuszczycowym cechują zaburzenia różnicowania (procesu zależnego m.in. od aktywności lizosomów) w porównaniu do komórek prawidłowych. Ponadto wykazują one ekspresję cząsteczek MHC klasy II na powierzchni błony komórkowej pod wpływem silnej stymulacji IFN- $\gamma$ , wydzielanego przez limfocyty Th napływające do skóry. W piśmiennictwie brakuje danych, dotyczących wpływu zaburzeń układu endosomalno-lizosomalnego na prezentację antygenów z udziałem cząsteczek MHC II na powierzchni keratynocytów, co stanowiło punkt wyjścia do realizacji badań w ramach niniejszego projektu. Uzyskane wyniki mogłyby nie tylko poszerzyć wiedzę na temat przyczyn zaburzeń odpornościowych w łuszczycy oraz procesów przetwarzania i prezentacji antygenów, ale także stanowić podstawę dalszych badań nad chorobami z autoagresji. Projekt jest w trakcie realizacji.

W ramach projektu zajmuję się rekrutacją pacjentów i grupy kontrolnej, przeprowadzaniem badania fizykalnego chorych wraz z oceną ciężkości łuszczycy, pobieraniem materiału biologicznego w postaci krwi i biopsji skóry oraz opracowywaniem danych klinicznych ujętych w projekcie.

#### **b) Współpraca z Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Imagine Institute (INSERM) w Paryżu**

W roku 2021 zostałam **Laureatką programu stypendialnego rządu francuskiego „Bourses du Gouvernement Français”**. W ramach uzyskanego stypendium rządu francuskiego odbyłam miesięczny **staż naukowy** (01.11.2021 r. – 30.11.2021 r.) w Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Imagine Institute (INSERM) w Paryżu, gdzie prowadziłam badania w ramach polsko-francuskiego projektu badawczego ***The human genetic basis of predisposition to skin and mucous membrane infections caused by Human Papillomavirus***. Powyższy projekt realizuję od 2019 r. **w charakterze głównego badacza**, dzięki zainicjowanej przeze mnie współpracy z Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Imagine Institute (INSERM) w Paryżu, na podstawie umowy o współpracę zawartej w dniu 02.09.2019 r. oraz zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/402/2019), obowiązującej do dnia 31 sierpnia 2024 r.

Celem projektu jest próba identyfikacji tzw. genów kandydatów, mających wpływ na predyspozycje do zachorowania na ciężkie, przetrwałe lub nawrotowe infekcje skóry i błon śluzowych, wywołane wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV; *human papillomavirus*).

W ramach projektu powstała publikacja, której jestem pierwszym autorem oraz autorem do korespondencji: *The Pathogenesis of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): An Overview*, **Purzycka-Bohdan D.**, Nowicki R.J., Herms F., Casanova J.L., Fouéré S., Béziat V., *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4547 [IF: 6,208; MEiN: 140]. W powyższej pracy wspólnie z współautorami w sposób szczegółowy dokonałam analizy możliwej etiopatogenezy ciężkiej i przewlekłej infekcji HPV, jaką jest guz Buschke-Lowenstein, ze szczególnym uwzględnieniem roli wrodzonych i nabytych zaburzeń odporności. Według wiedzy Autorów jest to pierwsza

publikacja, która w sposób bardzo szczegółowy obok aspektów klinicznych odnosi się do wpływu czynników immunologicznych i genetycznych, jak również prawdopodobnego mechanizmu działania wirusa HPV w rozwoju guza Buschke-Lowenstein. Publikacja ta jest wstępem do badań i analiz, które prowadzę w oparciu o zbierany materiał biologiczny od chorych z ciężkimi infekcjami HPV, w szczególności chorych z guzami Buschke-Lowenstein. Projekt jest obecnie w trakcie realizacji, a uzyskane stypendium umożliwiło mi udział w zaplanowanych pracach laboratoryjnych (badaniach molekularnych) w Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Imagine Institute (INSERM) w Paryżu. Ośrodek ten ma ogromne doświadczenie w badaniach nad rolą podłoża genetycznego w chorobach infekcyjnych.

Tematyką roli infekcji HPV w rozwoju gigantycznych kłykcin kończystych (guza Buschke-Lowenstein) zajmowałam się także wcześniej w swojej praktyce zawodowej, czego wynikiem jest publikacja: *Buschke-Löwenstein tumour associated with low-risk HPV genotypes successfully surgically treated*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Swiatecka-Czaj J., Peksa R., Urban M., Szczypior M., Nowicki R., *Post. Dermatol. Alergol.* 2019;36: 112-114 [IF: 1,361; MEiN: 70].

W czasopiśmie *Postępy Dermatologii i Alergologii* opublikowałam również pracę będącą kontynuacją podjętego przez mnie problemu guza Buschke-Lowenstein, z wykazaniem skuteczności radykalnego wycięcia chirurgicznego guza z rekonstrukcyjną narządów płciowych, jako optymalnej formy terapii w tej jednostce chorobowej: *Comment to the article Buschke-Löwenstein tumour associated with low-risk human papillomavirus genotypes successfully treated surgically*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Szczypior M., Nowicki R., *Post. Dermatol. Alergol.* 2022;39:821-822 [IF:1,664; MEiN: 70].

### **c) Współpraca z uniwersyteckimi Katedrami i Klinikami Dermatologicznymi w Polsce:**

- Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
- Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- Katedra Dermatologii, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
- Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- Katedra Dermatologii i Wenerologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
- Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
oraz **Pracownią Biobank, Katedry Biologii Nowotworów i Epigenetyki, Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytetu Łódzkiego** (w ramach Ogólnopolskiego Konsorcjum Łuszczycowego).

Celem projektowanych wielośrodkowych badań *Occurrence of polymorphic changes in the genome of psoriasis patients using the GWAS technique in the Polish population* jest wykrycie genów, których mutacje (polimorfizmy) wykazują asocjację z występowaniem łuszczycy oraz określenie czynników ryzyka jej klinicznej progresji przy użyciu mikromacierzy DNA (badania GWAS). W przypadku łuszczycy analiza taka nie była do tej pory wykonana w populacji polskiej. W ramach projektu przygotowałam wzór zgody i informacje o badaniu dla pacjentów, jak również kwestionariusze do uzupełnienia przez lekarzy w poszczególnych współpracujących w ramach badania ośrodkach dermatologicznych; przeprowadziłam rekrutację pacjentów z ramienia Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku; koordynowałam zbiór danych ze wszystkich ośrodków biorących udział w badaniu; przygotowałam wielośrodkową bazę danych pacjentów z łuszczycą. Obecnie zakończono zbiór materiału, przeprowadzono badania GWAS, zaś wyniki oraz publikacje pełnotekstowe są w trakcie opracowywania.

Wstępne wyniki badań zatytułowane *Occurrence of polymorphic changes in the genome of psoriasis patients using the GWAS technique in the Polish population: analysis of preliminary research results* zostały zaprezentowane podczas III Krajowej Naukowo-Szkoleniowej Konferencji Biobanków Polskich: *Badania populacyjne i omiczne a rozwój biobankowania materiału biologicznego*, Łódź, 6 – 8 listopada 2019 r. Autorzy: Nedoszytko B., Sobalska-Kwapis M., **Purzycka-Bohdan D.**, et al. Eur. J. Transl. Clin. Med. 2019, vol. 2, suppl. 3, s.32.

W ramach współpracy powstały publikacje, których jestem współautorem:

- *Pathogenesis of psoriasis in the "omic era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances*, Samotij D., Nedoszytko B., Bartosińska J., ... **Purzycka-Bohdan D.**, et al. Post. Dermatol. Alergol. 2020;37:135-153 [IF: 1,837; MEiN: 70]
- *Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part II. Genetic, genomic and epigenetic changes in psoriasis*, Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Stawczyk-Macieja M., ... **Purzycka-Bohdan D.**, et al. Post. Dermatol. Alergol. 2020; 37:283-298 [IF: 1,837; MEiN: 70]
- *Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part III. Metabolic disorders, metabolomics, nutrigenomics in psoriasis*, Owczarczyk-Saczonek A., **Purzycka-Bohdan D.**, Nedoszytko B., et al. Post. Dermatol. Alergol. 2020; 37:452-467 [IF: 1,837; MEiN: 70]
- *Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis*, Szczerkowska-Dobosz A., Krasowska D., Bartosińska J., ... **Purzycka-Bohdan D.**, et al. Post. Dermatol. Alergol. 2020 Oct; 37:625-634 [IF: 1,837; MEiN: 70]
- *Chronic Plaque Psoriasis in Poland: Disease Severity, Prevalence of Comorbidities, and Quality of Life*, **Purzycka-Bohdan D.**, Kisielnicka A., Zabłotna M., et al. J. Clin. Med. 2022;11:1254 [IF: 4,964; MEiN: 140]



- *The Analysis of a Genome-Wide Association Study (GWAS) of Overweight and Obesity in Psoriasis*, Kisielnicka A., Sobalska-Kwapis M., **Purzycka-Bohdan D.**, et al. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:7396 [IF: 6,208; MEIN: 140].

**d) Współpraca z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

W ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego uczestniczę w realizacji projektu badawczego **Wpływ ekstraktów roślinnych z rodzaju *Kalanchoe* oraz gatunków *Coleus aromaticus* i *Rubus caesius* na przeżywalność *in vitro* nużeńca skórniego *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis***, który 17.03.2022 r. uzyskał zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/81/2022). Celem projektu jest określenie czasu przeżywalności w warunkach laboratoryjnych nużeńca skórniego *Demodex folliculorum* oraz *D. brevis* pod wpływem działania różnych ekstraktów roślinnych gatunków z rodzaju *Kalanchoe* (*K. daigremontiana*, *K. pinnata*, *K. blossfeldiana*) oraz *Coleus aromaticus* i *Rubus caesius*.

Nużeniec skórny to małe roztocze, stały pasożyt skóry, który bytuje w torebkach włosów i gruczołów łojowych w skórze ludzkiej. Pasożytowanie nużeńca zazwyczaj nie wywołuje wyraźnych zmian patologicznych, może jednak powodować chorobę – nużycę (demodekozę), której towarzyszy świąd, zaczerwienienie, stany zapalne skóry. Masywne zarażenie nużeńcem sprzyja także rozwojowi trądziku różowatego. Do tej pory w zwalczaniu nużeńca skórniego stosowanych jest zaledwie kilka preparatów zawierających związki syntetyczne, stąd też konieczne jest poszukiwanie również naturalnych składników roślinnych, które mogą wykazywać aktywność przeciwpasożytniczą.

W powyższym projekcie pełnię funkcję członka grupy badawczej z ramienia Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W marcu 2023 r. zakończono zbiór materiału badawczego, który obecnie poddawany jest dalszym analizom, a wyniki opracowywane celem przygotowania publikacji.

**e) Współpraca z I Katedrą i Kliniką Kardiologii oraz Kliniką Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Jestem członkiem zespołu badawczego projektu **Analiza współwystępowania otyłości i depresji w populacji chorych na łuszczycę**, realizowanego przez Katedrę i Klinikę Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (główny badacz: lek. Anna Czarnecka). Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych (NKBBN/953/2021). Projekt realizowany jest we współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii GUMed i Kliniką Psychiatrii Dorosłych GUMed. Celem projektu jest analiza składu masy ciała i występowania zaburzeń nastroju oraz depresji w populacji chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą z nadwagą i otyłością. Projekt jest w trakcie realizacji. W ramach projektu powstała publikacja *Considerations of the Genetic Background of Obesity among Patients with Psoriasis*, Czarnecka A., **Purzycka-Bohdan, D.**,

Zabłotna M., Bohdan M., Nowicki R.J., Szczerkowska-Dobosz A., *Genes* 2023,14,594 [IF:4,141; MEiN: 100].

## 6. Informacja o osiągnięciach naukowych, dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

### a) Osiągnięcia naukowe

- Stypendium **Health Care Professional Scholarship** Eli Lilly przyznane podczas *31st Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)*, Mediolan, 7 – 10 września 2022 r.
- **Laureatka programu stypendialnego rządu francuskiego Bourses du Gouvernement Français** – research fellowship, Paryż, Francja, 2021 r.
- Prestiżowe stypendium **Michael Hornstein Memorial Scholarchip** przyznane przez *European Academy of Dermatology and Venereology* za działalność naukową w dziedzinie dermatologii, Madryt, Hiszpania, 2019 r.
- Udział w licznych konferencjach naukowych polskich i zagranicznych; autorka oraz współautorka 34 doniesień zjazdowych w większości dotyczących tematyki łuszczycy (zestawienie osiągnięć w tym zakresie znajduje się w *Załączniku 6 - Wykaz osiągnięć naukowych* II.7).
- Uczestnictwo w wielu kursach i szkoleniach podnoszących kwalifikacje zawodowe, m.in. uzyskanie certyfikatu odbycia szkolenia *Techniki chirurgiczne w dermatologii* (10-11.09.2020 r.).

### b) Członkostwo w krajowych i międzynarodowych towarzystwach naukowych

- Członek Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) od 2013 r.
- Członek Oddziału Morskiego PTD od 2013 r.
- Członek Sekcji Genetycznej PTD od 2021 r.
- Członek *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV, Membership number: 00023654, category: Fellow) od 2019 r.

### c) Recenzja artykułów naukowych

- Stanowisko **Topical Advisory Panel Member** w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* [IF: 6,208] od 2022 r.; recenzowanie artykułów naukowych oraz wspomaganie pracy Guest Editors numerów specjalnych IJMS.

- Funkcja recenzenta w czasopiśmie *Annals of Medicine* [IF: 5,348].
- Recenzowanie artykułów naukowych w czasopismach zagranicznych, m.in. *Biomolecules* [IF 6,064], *IJERPH*, *mHealth*.

**d) Osiągnięcia dydaktyczne**

- **Nagroda Dydaktyczna Zespołowa I-go Stopnia przyznana przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** za współudział w przygotowaniu podręcznika „ABC łuszczycy. Łuszczyca w pytaniach i odpowiedziach.” (Gdańsk, 15.12.2017 r.).
- **Nagroda Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia dydaktyczne zespołowe II stopnia** - współautorstwo podręcznika „Dermatologia i choroby przenoszone drogą płciową” (Gdańsk, 15.12.2020 r.).
- W ramach zatrudnienia w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, poza działalnością naukową i badawczą, realizuję zadania dydaktyczne:
  - ćwiczenia i seminaria z przedmiotu „Dermatologia i wenerologia” dla studentów III roku kierunku lekarsko-dentystycznego (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny)
  - ćwiczenia i seminaria z przedmiotu „Dermatologia i wenerologia” dla studentów IV roku kierunku lekarskiego (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny)
  - zajęcia praktyczne z przedmiotu „Dermatologia i wenerologia” – specjalność wybrana przez studenta dla studentów VI roku kierunku lekarskiego (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny)
  - ćwiczenia i seminaria z przedmiotu „Dermatology and Venereology” dla studentów IV roku English Division (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny)
  - zajęcia praktyczne z przedmiotu „Dermatology and Venereology” – specjalność wybrana przez studenta dla studentów VI roku English Division (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny).
- Biorę aktywny udział w przygotowywaniu planów zajęć, kart zaliczeń oraz egzaminów pisemnych z przedmiotu „Dermatologia i wenerologia” dla studentów IV roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego GUMed.
- Odpowiadam za konsultacje dydaktyczne dla studentów IV roku kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego GUMed w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

- Uzyskałam **wysoką ocenę (średnia 99%) w ankiecie dydaktycznej**, w której studenci corocznie oceniają jakość prowadzonych zajęć akademickich (ocena sumaryczna z okresu zatrudnienia 2018-2023).
- Uzyskałam certyfikat ukończenia kursu dla Kadry Dydaktycznej GUMed „Pedagogika Dorosłych” (Gdańsk, 31.08.2021 r.).

e) **Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego**

- Zostałam powołana na stanowisko **Promotora Pomocniczego rozprawy doktorskiej „Analiza podłoża genetycznego otyłości w populacji chorych na łuszczycę” lek. Anny Czarneckiej** (nazwisko panieńskie Kisielnicka), doktorantki Pierwszej Szkoły Doktorskiej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Funkcję tę pełnię na podstawie Uchwały nr 90/2021/2022 Rady Szkoły Doktorskiej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 22.04.2022 r.

f) **Osiągnięcia organizacyjne i popularyzujące naukę**

- W 2022 r. zostałam powołana na stanowisko **członka Komisji Rewizyjnej Oddziału Morskiego PTD**. Aktywnie angażuję się w działalność towarzystwa naukowego. Biorę udział w spotkaniach naukowo-szkoleniowych Oddziału Morskiego PTD, jak również w corocznej konferencji „Akademia Dermatologii i Alergologii” (ADA) organizowanej przez Katedrę i Klinikę Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed oraz Oddział Morski PTD, będąc członkiem Komitetu Organizacyjnego ADA, jak również wygłaszając wykłady. Podczas 18. Międzynarodowej Akademii Dermatologii i Alergologii (Gdynia, 11 – 13.02.2022 r.) przewodniczyłam sesji „Dermatology and Allergology Without Borders”, w trakcie której wygłosiłam wykład „*Predyspozycje do infekcji HPV*”.
- Jestem **współzałożycielem i administratorem strony internetowej Dermatologicznego Studenckiego Koła Naukowego**, działającego przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego: <https://derma.skn.gumed.edu.pl/>
- Zajmuję się prowadzeniem **Kroniki Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku oraz Oddziału Morskiego PTD**. W oparciu o archiwizowane przeze mnie dokumenty i fotografie, związane z działalnością i osiągnięciami pracowników Kliniki, powstały publikacje:
  - *Z dziejów Kliniki Dermatologii w Gdańsku. Sylwetki kierowników Katedry i Kliniki od czasów powojennych do dzisiaj*, **Purzycka-Bohdan D.**, Szczerkowska-Dobosz A., Nowicki R., Wilkowska A., Przegl. Dermatol. 2014, 101, 217–224.

- *Kronika 70-lecia Gdańskiej Kliniki Dermatologicznej 1945-2015*, Grubska-Suchanek E., Nowicki R., Szczerkowska-Dobosz A., **Purzycka-Bohdan D.**, Wilkowska A.; red. Roman Nowicki, Gdańsk, Via Medica, 2015.

- *75 lat Oddziału Morskiego PTD i gdańskiej Kliniki Dermatologicznej na zdjęciach*, Grubska-Suchanek E., **Purzycka-Bohdan D.**, Wilkowska A., Nowicki R., *Przegl. Dermatol.* 2020, 107, 6, s. 589. 17 Międzynarodowa Akademia Dermatologii i Alergologii: Dermatologia i alergologia bez granic, Gdynia, 12-13.02.2021; streszczenia.

- *Historia dermatologii gdańskiej na zdjęciach*, Grubska-Suchanek E., **Purzycka-Bohdan D.**, Wilkowska A., Nowicki R.J., 17. Międzynarodowa Akademia Dermatologii i Alergologii. Gdynia, 12 – 13.02.2021 r., Wyd. Pelplin, s. 27.

- Jestem współpomysłodawcą inicjatywy kultywującej pamięć o zmarłych, zasłużonych dla dermatologii Profesorach i corocznie w listopadzie wspieram studentów Dermatologicznego Studenckiego Koła Naukowego w akcji upamiętniającej prof. Tadeusza Pawłasa, założyciela i kierownika Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku w latach 1945–1953, oraz pozostałych zmarłych kierowników Kliniki Dermatologicznej w Gdańsku.
- Uczestniczę w licznych **akcjach społecznych** m.in. „Zdrowa skóra Twoją wizytówką”, „Piknik na Zdrowie”, „Biała Sobota w Sianowie”, promujących właściwą pielęgnację skóry, naukę samokontroli znamion barwnikowych i stosowanie ochrony przeciwsłonecznej. Brałam udział w akcjach edukujących w zakresie profilaktyki nowotworów skóry, w trakcie których udzielałam porad dermatologicznych.

## 7. Pozostałe informacje, dotyczące kariery zawodowej

- W okresie studiów medycznych na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zostałam **laureatką uczelnianego konkursu ABC Interny 2009** zajmując I miejsce.
- W latach 2010-2012 byłam zaangażowana w działalność Dermatologicznego Studenckiego Koła Naukowego, działającego przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W okresie od 10.2011 do 10.2012 r. pełniłam funkcję **Przewodniczącej Dermatologicznego Studenckiego Koła Naukowego**, które otrzymało wyróżnienie w kategorii „Projekt Roku 2011” w konkursie „StRuNa2011” organizowanym pod patronatem Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za pracę: *Evaluation of knowledge about acne vulgaris among selected population of adolescents of Tricity schools* (współautor pracy).
- W latach 2008 – 2011 byłam **aktywnym członkiem Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**. W ramach działalności w Kole realizowałam projekty naukowe oraz byłam aktywnym członkiem Komitetu Organizacyjnego XXV Jubileuszowej Ogólnopolskiej Studenckiej Konferencji

Kardiologicznej w Gdańsku. W 2009 r. otrzymałam List Gratulacyjny przyznany przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z okazji otrzymania przez Studenckie Koło Naukowe przy I Katedrze i Klinice Kardiologii I nagrody „Czerwonej Róży” dla **najlepszego Koła Naukowego** środowiska gdańskiego w 2009 r. (członek Koła).

- W latach 2009-2011 byłam **aktywnym członkiem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**. W ramach działalności w Kole Naukowym współpracowałam z Akademią Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku, realizując projekt *Wpływ 12-tygodniowego treningu wytrzymałościowo-siłowego w formie nordic walking na ciśnienie tętnicze u kobiet po 60. roku życia*. Wynikiem prowadzonych wspólnie badań jest publikacja *Ocena wpływu 3-miesięcznego treningu Nordic Walking na ciśnienie tętnicze u kobiet po 60. roku życia*, **Purzycka D.**, Prusik K., Bohdan M., Sroka T., Włodarczyk P., Marczulín J., Drewek K., Prusik K., Wyrzykowski B., Zdrojewski T., *Nadciśnienie Tętnicze 2011*: t.15, nr 6, s. 335-340.
- Od 2011 r. pełniłam funkcję **członka sieci naukowej „Polacy Aktywni i zdrowi”**, powstałej w celu rozszerzenia prowadzonych wspólnie przez Gdański Uniwersytet Medyczny i Akademię Wychowania Fizycznego i Sportu badań, dotyczących wpływu aktywności fizycznej na zdrowie dzieci i młodzieży oraz osób starszych. Edukowałam osoby w wieku emerytalnym w zakresie techniki pomiarów ciśnienia tętniczego.
- W okresie studiów na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego ukończyłam **kurs wolontariatu w Hospicjum im. ks. E. Dutkiewicza** oraz byłam zaangażowana w działalności Dziecięcego Hospicjum Domowego.
- Za osiągnięcia naukowe i działalność społeczną otrzymałam **Wyróżnienie na etapie regionalnym w Konkursie na Najlepszego Studenta RP „Studencki Nobel 2012”** (10.05.2012 r.).
- W 2012 r. otrzymałam **Nagrodę Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** dla absolwentki Wydziału Lekarskiego za *szczególne zaangażowanie i aktywną działalność na rzecz ruchu naukowego Uczelni, udział w licznych konferencjach polskich i zagranicznych uwieńczony wieloma sukcesami, pełnienie z wielkim zaangażowaniem funkcji przewodniczącej Dermatologicznego Koła Naukowego, organizację wielu akcji popularyzujących wiedzę dermatologiczną oraz działalność społeczną na rzecz promowania zdrowego stylu życia wśród mieszkańców Gdańska* (08.10.2012 r.).

## 8. Najbliższe plany naukowe

### Plany dotyczące tematyki tłuszczycy:

- Kontynuacja współpracy z Katedrą Biologii i Genetyki Medycznej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego w zakresie realizacji projektów badawczych:

- *Poznanie molekularnych podstaw regulacji aktywności lizosomu, potencjalnego celu interwencji terapeutycznej w chorobach zapalnych skóry na przykładzie łuszczycy;*
- *Analiza związku deregulacji układu endosomalno-lizosomalnego z procesem prezentacji antygenów przy udziale cząsteczek MHC klasy II w odniesieniu do łuszczycy.*
- Kontynuacja udziału w badaniach oceniających podłoże genetyczne łuszczycy w populacji polskiej, w opracowywaniu wyników badań GWAS w ramach pracy Ogólnopolskiego Konsorcjum Łuszczycowego oraz udział w przygotowaniu publikacji, prezentujących uzyskane wyniki i wnioski z nich płynące.
- Kontynuacja udziału w projekcie badawczym *Analiza współwystępowania otyłości i depresji w populacji chorych na łuszczycę*, realizowanym przez Katedrę i Klinikę Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii GUMed i Kliniką Psychiatrii Dorosłych GUMed.

#### **Plany dotyczące badań nad infekcjami, wywołanymi przez HPV:**

- Kontynuacja badań nad predyspozycją do ciężkich infekcji skóry i błon śluzowych wywołanych wirusem HPV w ramach realizacji projektu *The human genetic basis of predisposition to skin and mucous membrane infections caused by Human Papillomavirus*, we współpracy z Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Imagine Institute (INSERM) w Paryżu.

#### **Plany dotyczące badań nad nużeńcem:**

- Kontynuacja badań zat. *Wpływ ekstraktów roślinnych z rodzaju Kalanchoe oraz gatunków Coleus aromaticus i Rubus caesius na przeżywalność in vitro nużeńca skórniego Demodex folliculorum i Demodex brevis*, realizowanych w ramach współpracy z Katedrą i Zakładem Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Oświadczam, że nie ubiegałam się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.