

Załącznik nr 2

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Dermatologii
Kierownik: Prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

Autoreferat

Maciej Pastuszczak

Kraków 2019

1. Imię i nazwisko: Maciej Pastuszczyk

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

- 2008 r. – **lekarz**
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Wydział Lekarski
Nr dyplomu: 1013604

Studia ukończone w trybie Indywidualnego Toku w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Opiekun naukowy: Prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

- 2014 r. – stopień naukowy **doktora nauk medycznych** w zakresie medycyny na podstawie rozprawy pt. „Wybrane parametry aktywacji odpowiedzi komórkowej w kile, ze szczególnym uwzględnieniem kły układu nerwowego”
Promotor: Prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

Stopień nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie z dnia 20 marca 2014 r.

Nr dyplomu: 75.5102.4935.2015

Posiadane specjalizacje lekarskie:

- 2015 r. – **specjalista w dziedzinie dermatologii i wenerologii**
Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
Nr dyplomu: 0707/2015.2/17

Egzamin złożony z wyróżnieniem. Uhonorowany nagrodą Ministra Zdrowia za najlepiej zdany egzamin specjalizacyjny w Polsce.

- 2018 r. – zakończenie szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie immunologii klinicznej; planowany termin egzaminu specjalizacyjnego kwiecień 2019 r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 2009 – 2010 r. Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej UJ CM w Krakowie; asystent-lekarz
- 2010 r. – do chwili obecnej Oddział Kliniczny Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie; kolejno: lekarz-rezydent, młodszy asystent-lekarz i aktualnie starszy asystent-lekarz
- 2015 r. – do chwili obecnej Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie; kolejno: asystent z dr i aktualnie adiunkt

Ważnym aspektem mojej działalności zawodowej w Oddziale i Ambulatorium Kliniki Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie jest praca i koordynowanie działań Przyklinicznej Poradni Wenerologicznej, w której to diagnostyce i leczeniu poddawani są przede wszystkim pacjenci z kiłą (na różnym okresie zakażenia) i innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. W Dz. U. z 2016 r. poz. 1311):

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

Na rozprawę habilitacyjną składa się cykl 4 publikacji pod zbiorczym tytułem:

„Czynniki warunkujące odpowiedź na leczenie kiły wczesnej, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska surowiczooporności”

Na cykl składają się cztery artykuły oryginalne. We wszystkich publikacjach jestem pierwszym autorem. Ich sumaryczny współczynnik oddziaływania **IF** wynosi **10.191**, a liczba punktów **MNiSW** to **110**.

Publikacje zaliczają się do dziedziny nauk klinicznych niezabiegowych. Prace ogniskują się na poszukiwaniu czynników klinicznych, immunologicznych i genetycznych warunkujących odpowiedź serologiczną na leczenie, w tym szczególnie wystąpienie zjawiska surowiczooporności u pacjentów z kiłą. Stanowią kontynuację moich zainteresowań naukowych i są moim indywidualnym wkładem w tę nadal słabo poznaną dziedzinę syfilidologii.

b) spis publikacji z zakresu omówionego osiągnięcia

1. **Pastuszczyk M**, Goździalska A, Jakiela B, Obtulowicz A, Jaśkiewicz J, Wojas-Pelc A. Robust pro-inflammatory immune response is associated with serological cure in patients with syphilis: an observational study. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 11-14. IF 3.346, MNiSW 30 pkt.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu i przygotowaniu badania, rekrutacji pacjentów, zebraniu, opracowaniu i zinterpretowaniu wyników, przeprowadzeniu analiz statystycznych, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu manuskryptu do druku, korespondencji z redakcją oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy oceniam na około 75%.

2. **Pastuszczyk M**, Jakiela B, Wojas-Pelc A. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with serofast state after syphilis treatment. *Sex Transm Infect* 2018; Epub ahead of print: [19 Oct 2018]. doi: 10.1136/sextrans-2018-053753. IF 3.346, MNiSW 30 pkt.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu i przygotowaniu badania, rekrutacji pacjentów, kompletowaniu, opracowaniu i interpretacji wyników, przeprowadzeniu analiz statystycznych, przygotowaniu manuskryptu, zgłoszeniu manuskryptu do druku, korespondencji z redakcją oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w powstaniu pracy oceniam na około 90%.

3. **Pastuszczyk M**, Kotnis-Gaska A, Jakubowicz B, Wojas-Pelc A. Treponema pallidum-specific immune responses and autoimmunity in patients who remain serofast after treatment of syphilis. *Adv Dermatol Alergol* 2018; Epub ahead of print: [6 Aug 2018]. doi: 10.5114/ada.2018.77497. IF 1.471, MNiSW 15 pkt.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu, przygotowaniu i przeprowadzeniu badania, rekrutacji pacjentów, przeprowadzeniu części eksperymentów

laboratoryjnych, zebraniu, opracowaniu i zinterpretowaniu wyników, przeprowadzeniu analiz statystycznych, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu manuskryptu do druku, korespondencji z redakcją oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swoj udział w pracy oceniam na około 85%.

4. **Pastuszczyk M**, Sitko M, Bociąga-Jasik M, Kucharz J, Wojas-Pelc A. Lack of antiretroviral therapy is associated with higher risk of neurosyphilis among HIV-infected patients who remain serofast after therapy for early syphilis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(45): e13171. IF 2.028, MNiSW 35 pkt.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu i przygotowaniu badania, rekrutacji pacjentów, zebraniu, opracowaniu i zinterpretowaniu wyników, przeprowadzeniu analiz statystycznych, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu manuskryptu do druku, korespondencji z redakcją oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swoj udział w pracy oceniam na około 80%.

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

„Czynniki warunkujące odpowiedź na leczenie kiły wczesnej, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska surowiczooporności”

Wprowadzenie

Kiła jest układową chorobą bakteryjną przenoszoną głównie drogą kontaktów seksualnych wywołaną przez krętka bladego (*Treponema pallidum subsp. pallidum*). W 2012 roku odnotowano na świecie 12 milionów nowych zachorowań. Dane epidemiologiczne wskazują ponadto na stały wzrost liczby przypadków kiły, który szczególnie dotyczy pewnych grup populacyjnych (m.in. mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami; ang. MSM; men who have sex with men). [1]

Podawana parenteralnie penicylina jest leczeniem z wyboru we wszystkich postaciach kiły. Dla przykładu w kile wczesnej wystarczająca jest jednorazowa, domięśniowa aplikacja penicyliny benzatynowej w dawce 2,4 mln j. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się z kolei w oparciu o ustąpienie objawów zakażenia oraz obniżanie się miana odczynów serologicznych w porównaniu do wartości sprzed leczenia. Podyktowane jest to tym, że dotychczas nie opracowano metod hodowli krętka bladego, a badania metodami biologii molekularnej, pozwalające na wykrycie materiału genetycznego bakterii u zakażonego, charakteryzują się zmienną i stosunkowo niską czułością. [2]

Mimo faktu, że do tej pory nie stwierdzono oporności *Treponema pallidum* na penicylinę, u ok. 20% chorych nie dochodzi do prawidłowej odpowiedzi serologicznej po rekomendowanym leczeniu (surowiczooporność; ang. serofast syphilis, serofast state syphilis), co definiuje się jako brak co najmniej 4-krotnego spadku miana odczynu niekrętkowego (w odniesieniu do

wartości sprzed leczenia) w okresie 6-12 miesięcy po zakończeniu kuracji, przy równoczesnej remisji objawów klinicznych zakażenia. [2]

Zjawisko surowiczooporności jest znane niemal od momentu wprowadzenia do leczenia penicyliny, a z drugiej strony jest najslabiej wyjaśnionym aspektem współczesnej syfilidologii. Tylko w pewnym odsetku (nie do końca precyzyjnie oszacowanym) wiąże się z wnikiem krętków białych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W takiej sytuacji brak zmniejszenia się miana odczynu niekrętkowego wynika z niewyleczonego domięśniowymi iniekcjami penicyliny zakażenia (lek podany domięśniowo nie przenika przez barierę krew-mózg), które toczy się w immunologicznie uprzywilejowanym obszarze jakim jest ośrodkowy układ nerwowy. [3,4] Jak dotychczas mechanizm oraz znaczenie kliniczne surowiczooporności nie zostało wystarczająco poznane. Z tego powodu w codziennej praktyce brak jest także konsensusu co do dalszego postępowania z pacjentem, u którego wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź serologiczna po leczeniu zakażenia krętkiem białym. Bez odpowiedzi pozostają zatem pytania: czy tacy pacjenci mogą zostać uznani za wyleczonych, czy może wymagają dodatkowej (dłuższej) kuracji oraz czy nadal stanowią zagrożenie epidemiologiczne. Brak jest także jednoznacznych rekomendacji dotyczących poszerzenia diagnostyki w kierunku zajęcia układu nerwowego (tj. nakłucie lędźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego) u chorych z nieprawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie kiły.

Cykl przedstawionych publikacji podejmuje próbę identyfikacji czynników klinicznych, immunologicznych i genetycznych, które mogą wiązać się ze zjawiskiem nieprawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie kiły. Poniższe publikacje poszerzają przede wszystkim współczesną wiedzę z dziedziny nauk podstawowych, jednak niezamierzonym ich efektem jest także odpowiedź na kilka postawionych wyżej pytań natury klinicznej.

Publikacja Nr 1

Pastuszczyk M, Goździalska A, Jakiela B, Obtulowicz A, Jaśkiewicz J, Wojas-Pelc A. **Robust pro-inflammatory immune response is associated with serological cure in patients with syphilis: an observational study.** Sex Transm Infect 2017; 93: 11-14. IF 3.346, MNiSW 30 pkt.

Praca jest kontynuacją podjętych podczas rozprawy doktorskiej rozważań nad charakterem odpowiedzi immunologicznej w przebiegu kiły. Jak dotychczas nie wiadomo, dlaczego u niektórych chorych po leczeniu kiły następuje szybka odpowiedź serologiczna, a u innych wolna lub nawet jej brak. We wcześniejszych badaniach zidentyfikowano jednak pewne czynniki kliniczne związane z prawidłową i szybką odpowiedzią serologiczną na leczenie. Były to m.in. młodszy wiek chorych, wyższe wyjściowe miano odczynów niekrętkowych i wystąpienie w przebiegu leczenia reakcji Jarischa-Herxheimera-Łukasiewicza. [5,6]

W toku reakcji Jarischa-Herxheimera-Łukasiewicza krótko po podaniu antybiotyku, wzrasta stężenie w surowicy TNF- α i IL-6, co skutkuje istotnym podwyższeniem ciepłoty ciała i wystąpieniem objawów grypopodobnych takich jak m.in. bóle mięśni, stawów, dreszcze i ogólne złe samopoczucie. Dolegliwości te ustępują w przeciągu kilku godzin. Przypuszcza się, że reakcja związana jest z odpowiedzią immunologiczną na fragmenty rozpadających się pod wpływem leczenia bakterii.

W związku z powyższymi obserwacjami, zaprojektowałem i przeprowadziłem badanie, w którym oceniłem stężenia wybranych cytokin prozapalnych w surowicy 44 pacjentów chorych na kiłę wczesną. Pomiarów dokonano przed i 8 godzin po podaniu penicyliny. Wyniki natomiast odniesiono do odpowiedzi serologicznej na leczenie, ale ocenionej dopiero po 12 miesiącach od podania antybiotyku. Tym samym analizie poddano dwie grupy: (1) pacjenci z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie (tj. ustąpienie objawów klinicznych zakażenia i co najmniej 4-krotny spadek miana odczynu niekrętkowego w 12 miesiącu od zakończenia leczenia w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia) i (2) pacjenci z surowiczoopornością (tj. ustąpienie objawów zakażenia, wykluczenie kiły OUN w oparciu o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz brak co najmniej 4-krotnego spadku miana odczynu niekrętkowego w 12 miesiącu od zakończenia leczenia w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia)

Wyniki badania:

- Częstość surowiczooporności po leczeniu kiły w 12. miesiącu po zakończonej kuracji wyniósł w badanej grupie 22.5%
- W 30.7% przypadków nieprawidłowa odpowiedź serologiczna na leczenie kiły 12 miesięcy po zakończonej kuracji (surowiczooporność) wiązała się z bezobjawowym zajęciem układu nerwowego przez krętka bladego (bezobjawowa kiła OUN)
- Pacjenci, którzy po 12 miesiącach prawidłowo odpowiedzieli na leczenie, charakteryzowali się istotnie statystycznie ($p < 0.05$) wyższymi wyjściowymi (tj. przed podaniem penicyliny) stężeniami TNF- α , IL-6 i IFN- γ w surowicy krwi w porównaniu do chorych z surowiczoopornością
- W obu analizowanych grupach stężenia analizowanych cytokin obniżyły się w przeciągu ośmiu godzin po podaniu penicyliny (za wyjątkiem stężenia IFN- γ u chorych z surowiczoopornością, które pozostało niezmienione w porównaniu do wartości z okresu przed podaniem antybiotyku)
- Pacjenci z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie charakteryzowali się nadal istotnie statystycznie ($p < 0.05$) wyższymi stężeniami TNF- α , IL-6 i IFN- γ w

surowicy krwi mierzonymi 8 godzin po podaniu penicyliny w porównaniu do chorych z surowiczoopornością

Wnioski:

- Po raz pierwszy wykazano, że nasilona odpowiedź prozapalna, wyrażająca się wyższymi stężeniami cytokin takich jak TNF- α , IFN- γ , IL-6, występująca w przebiegu zakażenia krętkiem bladym może być korzystnym czynnikiem rokowniczym co do uzyskania prawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie kiły w 12 miesiącu od zakończenia kuracji
- U prawie 1/3 pacjentów z kiłą wczesną przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie może być bezobjawowe zajęcie OUN przez krętka bladego
- U wszystkich pacjentów z surowiczoopornością po leczeniu kiły wczesnej należy rozważyć wykonanie nakłucia lędźwiowego i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Pojedyncze doniesienia naukowe wskazują na istotny udział odpowiedzi komórkowej gospodarza w zwalczaniu zakażenia krętkiem bladym. Limfocyty T wydają się być szczególnie zaangażowane w ten proces, poprzez produkcję cytokin nasilających aktywność makrofagów (np. IFN- γ), które to z kolei odpowiadają za bezpośrednią eradykację *Treponema pallidum*. [7,8]

W niniejszej publikacji pokazano, że pewnego rodzaju „sprofilowanie” odpowiedzi prozapalnej na wczesnym etapie zakażenia krętkiem (tj. bardziej nasilona vs. mniej nasilona) może mieć istotne znaczenie w odniesieniu do efektu (serologicznego) leczenia.

W niedawnych publikacjach zasugerowano z kolei, że osłabieniu odpowiedzi prozapalnej towarzyszy nasilenie odpowiedzi regulatorowej, co może przyczyniać się do przewlekania zakażenia krętkiem bladym i progresji do późniejszych okresów choroby. [9,10] Stało się to inspiracją do poszukiwania próby odpowiedzi na pytanie, czy słabsza prozapalna odpowiedź odpornościowa u pacjentów z surowiczoopornością po leczeniu nie wynika właśnie z przewagi mechanizmów regulatorowych.

Publikacja Nr 2

Pastuszczyk M, Jakieła B, Wojas-Pelc A. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with serofast state after syphilis treatment. *Sex Transm Infect* 2018; Epub ahead of print: [19 Oct 2018]. doi: 10.1136/sextrans-2018-053753. IF 3.346, MNiSW 30 pkt.

Fizjologiczna odpowiedź na patogen powinna być ograniczona w czasie i przestrzeni. Zbyt duże nasilenie prozapalnej odpowiedzi immunologicznej może doprowadzić do nadmiernego stanu zapalnego i znacznego uszkodzenia tkanek. Natomiast nieefektywna odpowiedź może skutkować stanem tolerancji i ryzykiem rozwoju przewlekłego zakażenia. Produkcja cytokin przeciwzapalnych jest jednym z mechanizmów hamujących nadmierną aktywację makrofagów (oraz innych komórek układu odpornościowego) w odpowiedzi na antygeny bakteryjne, w tym krętka bladego. Jedną z najważniejszych cytokin tego typu jest IL-10, której główna rola polega na hamowaniu produkcji cytokin (TNF- α , IL-1 β , IL-12) przez makrofagi, hamowaniu produkcji IFN- γ przez limfocyty i hamowaniu aktywacji limfocytów T przez makrofagi. [11]

Wspomniane właściwości IL-10 są wykorzystywane przez niektóre patogeny, co może prowadzić do uniknięcia skutków odpowiedzi odpornościowej i przewlekania się zakażenia. Zwiększoną produkcję IL-10 wykazano dotychczas m.in. w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. [12]

Również we wcześniejszych naszych pracach nad zakażeniem krętkiem bladym, wykazaliśmy przewagę odpowiedzi regulatorowej jako czynnika mogącego mieć istotny wpływ na rozwój kiły ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wykazaliśmy dominującą rolę mechanizmów regulatorowych u chorych z kiłą OUN, przy równoczesnym ujawnieniu przewagi odpowiedzi prozapalnej u chorych z kiłą, ale bez zajęcia OUN. Tym samym zasugerowaliśmy, że nasilenie odpowiedzi prozapalnej może wiązać się z bardziej efektywną eliminacją *T. pallidum*, a jej brak z towarzyszącą aktywacją odpowiedzi regulatorowej toruje drogę do przewlekania się zakażenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [10,13].

Mając na względzie powyższe, powstała koncepcja oceny nasilenia odpowiedzi regulatorowej u pacjentów po leczeniu kiły wczesnej, u których doszło do prawidłowej odpowiedzi serologicznej oraz takich, u których wystąpiła surowiczooporność. Ponieważ szacuje się, że nawet 70% zmienności w produkcji IL-10 w odpowiedzi na zakażenia może być uwarunkowana genetycznie dokonano także analizy mutacji w miejscach promotorowych genu dla IL-10 (c.-1082A>G [rs1800896] i c.-592C>A [rs1800872]). Mutacje te, zostały zidentyfikowane we wcześniejszych publikacjach jako mające istotne znaczenie w modulacji ekspresji i produkcji IL-10 [14]

Wyniki:

- Pacjenci z surowiczoopornością mieli istotnie statystycznie wyższe surowicze stężenia IL-10 zarówno przed rozpoczęciem leczenia jak i 6 miesięcy po jego zakończeniu w porównaniu do pacjentów, u których nastąpiła prawidłowa odpowiedź serologiczna na leczenie.

- Genotyp GG polimorfizmu -1082A>G i genotyp CC polimorfizmu -592C>A regionów promotorowych genu dla IL-10 wiązał się z istotnie wyższym surowiczym stężeniem IL-10 w całej badanej grupie pacjentów z kiłą w porównaniu do genotypów GA i AA oraz CA i AA odpowiednio polimorfizmów -1082A>G i -592C>A.
- Częstość genotypów GG (-1082A>G) i CC (-592C>A) [związanych z wyższymi surowiczymi stężeniami IL-10] była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych z surowiczoopornością w porównaniu do pacjentów, u których stwierdzono prawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie kiły.
- Posiadanie genotypu GG (-1082A>G) lub CC (-592C>A) [związanych z wyższymi surowiczymi stężeniami IL-10] wiązało się odpowiednio z nieco ponad 16-krotnie i prawie 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia surowiczooporności po leczeniu kiły w porównaniu do innych genotypów analizowanych polimorfizmów (odpowiednio $p<0.0001$ i $p<0.002$).
- Nosicielstwo haplotypu -1082G/-592C zwiększało nieco ponad 5-krotnie ryzyko surowiczooporności po leczeniu kiły

Wnioski:

- Aktywacja i nasilenie odpowiedzi regulatorowej w przebiegu zakażenia *T.pallidum* może stanowić istotny czynnik predykcyjny efektu leczenia kiły
- Z ryzykiem wystąpienia surowiczooporności po leczeniu kiły mogą być związane czynniki osobnicze gospodarza takie jak polimorfizmy genów kodujących mediatory odpowiedzi regulatorowej

W niniejszej publikacji po raz pierwszy zwrócono uwagę na znaczenie genetycznych czynników po stronie gospodarza w odpowiedzi na zakażenie krętkiem bladym i efekt serologiczny leczenia. W przyszłości, praktyczne wykorzystanie uzyskanych wyników może polegać na przewidywaniu odpowiedzi na leczenie (m.in. jej szybkości) w oparciu o wykonywane u pacjenta badania genetyczne. Wyniki analiz mutacji mogą także pomóc wyselekcjonować grupę chorych z kiłą, u których odpowiedź na leczenie może być zbyt wolna lub niepełna, a tym samym powinni oni zostać objęci wzmożonym nadzorem klinicznym, serologicznym i epidemiologicznym.

Publikacja Nr 3

Pastuszczyk M, Kotnis-Gąska A, Jakubowicz B, Wojas-Pelc A. Treponema pallidum-specific immune responses and autoimmunity in patients who remain serofast after treatment of syphilis.

Adv Dermatol Alergol 2018; Epub ahead of print: [6 Aug 2018]. doi: 10.5114/ada.2018.77497. IF 1.471, MNiSW 15 pkt.

W dotychczasowych pracach koncentrowałem się na ocenie nasilenia odpowiedzi prozapalnej i regulatorowej w przebiegu zakażenia krętkiem bladym i ich znaczenia jako czynników warunkujących efekt leczniczy kiły. Kolejną pracą cyklu poświęciłem jednak ocenie charakteru odpowiedzi swoistej w przebiegu infekcji *T. pallidum*.

Dzięki wprowadzeniu do diagnostyki kiły metody immunoblottingu stało się możliwe wykrycie przeciwciał skierowanych przeciwko konkretnym (w praktyce najbardziej immunogennym, tj. TpN47, TpN17, TpN15, TmpA) antygenom krętka bladego. Liczne badania naukowe nie wykazały wyższości tej metody nad innymi odczynami krętkowymi (np. TPHA, EIA) w diagnostyce kiły i ocenie różnych okresów zakażenia kiły. Stąd immunoblotting został uznany jako alternatywny odczyn krętkowy. [15,16] Ze względu na wysokie koszty nie jest rutynowo stosowany w diagnostyce zakażenia krętkiem bladym.

Jednak w kontekście moich wcześniejszych badań nad nieprawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie kiły, interesujące wydało się poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci, u których wystąpiła surowiczooporność różnią się profilem produkowanych przeciwciał przeciwkrętkowych w porównaniu do tych z dobrym, końcowym serologicznym efektem leczenia.

Stąd celem niniejszego badania była przede wszystkim ocena charakteru odpowiedzi przeciwkrętkowej u pacjentów z i bez surowiczooporności. Przy okazji, u pacjentów z surowiczoopornością podjęto próbę ponownej terapii wraz z oceną jej wpływu na odpowiedź serologiczną. Jako część niezależnego projektu, u wszystkich pacjentów wykonano badania na obecność w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

Wyniki:

- W całej analizowanej grupie chorych z kiłą nie odnotowano istotnych różnic w intensywności produkcji przeciwciał przeciwkrętkowych skierowanych przeciwko analizowanym antygenom krętka bladego (tj. TpN47, TpN17, TpN15 i TmpA) przed leczeniem i 12 miesięcy po jego zakończeniu
- U pacjentów z surowiczoopornością odnotowano istotnie statystyczną mniejszą intensywność produkcji przeciwciał przeciwko antygenowi krętkowemu TpN47 zarówno przed jak i po leczeniu ($p=0.0001$), w porównaniu do pacjentów z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie

- 2 z 12 (16.7%) pacjentów z surowiczoopornością rozpoznaną w 6. miesiącu od zakończenia pierwszej kuracji uzyskało prawidłową odpowiedź serologiczną w przeciągu kolejnych 6 miesięcy obserwacji na ponowne podanie penicyliny
- Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów zidentyfikowano 18.8% chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV. Pacjenci ci nie byli dotychczas świadomi nosicielstwa HIV
- U wszystkich pacjentów z surowiczoopornością wykryto obecność niespecyficznych przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Z kolei częstość ANA u pacjentów z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie wynosiła 5.3%. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono objawów klinicznych mogących sugerować współwystępowanie jakiegokolwiek choroby z autoagresji.

Wnioski:

- Produkcja przeciwciał przeciwkrętkowych po leczeniu kiły utrzymuje się na niezmiennym poziomie w porównaniu do okresu sprzed rozpoczęcia kuracji
- Tym samym odczyny krętkowe nie nadają się do oceny skuteczności leczenia kiły
- Słabsza odpowiedź humoralna skierowana przeciwko antygenowi krętkowemu TpN47 już w początkowym okresie zakażenia może wiązać się z ryzykiem surowiczooporności po leczeniu kiły
- Ponowne leczenie penicyliną pacjentów z surowiczoopornością nie poprawia istotnie odsetka prawidłowej odpowiedzi serologicznej
- Tym samym surowiczooporność, po wykluczeniu zajęcia OUN, wydaje się nie być związana z nieskutecznością leczenia
- Wysoki (niemal 20%) odsetek równoczesnego zakażenia kiłą i HIV zwraca uwagę na konieczność regularnego wykonywania badania w kierunku HIV u pacjentów zgłaszających się do poradni wenerologicznych

Wcześniejsze prace sugerowały, że przeciwciała wykrywane w odczynach niekrętkowych mogą wykazywać autoreaktywność. Kardiolipina główny komponent antygenowy, przeciwko któremu są skierowane te przeciwciała, występuje bowiem także w błonach mitochondrialnych. [17]

Obecność przeciwciał przeciwjądrowych u pacjentów z surowiczoopornością w analizowanej przeze mnie grupie może wspierać hipotezę o udziale pewnych zjawisk autoimmunologicznych

inicjowanych zakażeniem *T. pallidum* w patogenezie zjawiska nieprawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie. W dalszych pracach interesujące wydaje się poznanie związku ewentualnych zjawisk autoimmunologicznych z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie. Ciekawe jest także to w jakim stopniu zakażenie krętkiem bladym inicjuje ten prawdopodobny proces autoimmunologiczny. Niewykluczone, że jeśli w ogóle, proces ten dotyczy tylko pewnych, predysponowanych do tego pacjentów.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wydają się potwierdzać wcześniejsze obserwacje dotyczące związku słabszej odpowiedzi odpornościowej w przebiegu zakażenia krętkiem bladym u pacjentów z surowiczoopornością. Ocena intensywności produkcji przeciwciał przeciwkrętkowych metodą immunoblottingu w pierwszym okresie po zakażeniu może pomóc w przyszłości w przewidywaniu efektów leczniczych zakażenia krętkiem bladym. Dzięki czemu, już na wczesnym etapie możliwe będzie wyselekcjonowanie grupy pacjentów, którzy mogą wymagać intensywniejszego nadzoru klinicznego i epidemiologicznego.

Publikacja nr 4

Pastuszczyk M, Sitko M, Bociąga-Jasik M, Kucharz J, Wojas-Pelc A. Lack of antiretroviral therapy is associated with higher risk of neurosyphilis among HIV-infected patients who remain serofast after therapy for early syphilis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(45): e13171. IF 2.028, MNiSW 35 pkt.

Ostatnią pracą w cyklu jest publikacja poświęcona zjawisku surowiczooporności, ale wyłącznie w grupie pacjentów HIV-pozytywnych.

We wcześniejszych publikacjach pacjenci ze współtowarzyszącym zakażeniem HIV stanowili około 20% całej badanej grupy chorych z kiłą. U wszystkich, niezwłocznie po rozpoznaniu zakażenia HIV, włączano leczenie antyretrowirusowe. Wydaje się, że dzięki takiemu postępowaniu i w konsekwencji zapobieganiu immunosupresji związanej z HIV, nie odnotowano związku zakażenia HIV z ryzykiem surowiczooporności.

Dodatkowym celem w omawianych wcześniej pracach była także ocena częstości występowania bezobjawowej kiły OUN u pacjentów z surowiczoopornością. Średnio wynosiła ona ok. 19%. Potwierdza to słuszność sugestii, aby u każdego pacjenta z nieprawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie kiły rozważyć wykonanie nakłucia lędźwiowego i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Dzięki współpracy z Kliniką Chorób Zakaźnych UJ CM w Krakowie zaprojektowałem badanie, którego nadrzędnym celem była ocena częstości występowania surowiczooporności i kiły OUN (w grupie chorych z surowiczoopornością) wyłącznie u pacjentów HIV-pozytywnych leczonych z powodu kiły. Do badania włączono pacjentów z pierwszym epizodem zakażenia krętkiem bladym i równocześnie nowym rozpoznaniem HIV. Część pacjentów (15.1%) nie

wyraziła zgody na rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego. Dzięki czemu możliwe stało się określenie związku braku takiego leczenia, w odniesieniu także do stopnia immunosupresji wyrażonej liczbą komórek CD4+, z odpowiedzią na leczenie kiły.

Wyniki:

- Częstość surowiczooporności w analizowanej grupie chorych 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniosła 36.4%
- W grupie pacjentów z surowiczoopornością istotnie mniejszy odsetek przyjmował leczenie antyretrowirusowe w porównaniu do chorych z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie (66.7% vs. 95.2%, $p=0.047$)
- Pacjenci z surowiczoopornością charakteryzowali się istotnie mniejszą liczbą komórek CD4+ w porównaniu do chorych z prawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie (średnio 551 komórek/uL vs. 812 komórek/uL, $p=0.01$)
- Wśród pacjentów z surowiczoopornością, bezobjawową kiłę OUN zidentyfikowano w 41.7% przypadków
- Pacjenci z kiłą OUN w porównaniu do tych bez zajęcia OUN istotnie statystycznie: (1) rzadziej przyjmowali leczenie antyretrowirusowe ($p=0.005$), (2) mieli niższe wartości komórek CD4+ ($p=0.04$) i (3) i wyższe wartości wirerii HIV ($p=0.01$)
- W modelu regresji wielorakiej brak leczenia antyretrowirusowego zidentyfikowano jako niezależny czynnik wystąpienia kiły OUN w grupie pacjentów HIV-pozytywnych z surowiczoopornością po leczeniu kiły

Wnioski:

- Nakłucie łądźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest wysoce rekomendowane u pacjentów HIV-pozytywnych z surowiczoopornością po leczeniu kiły, zwłaszcza jeśli ci chorzy nie przyjmują leczenia antyretrowirusowego
- Duży odsetek surowiczooporności i towarzyszącemu jej zajęciu układu nerwowego u pacjentów HIV-pozytywny wymaga wzmożonego nadzoru klinicznego, serologicznego i epidemiologicznego nad tą grupą chorych

Kiła ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest poważnym powikłaniem zakażenia krętkiem białym. Do wniknięcia *T. pallidum* do układu nerwowego dochodzi już na wczesnym etapie zakażenia. U większości pacjentów, nawet mimo adekwatnego leczenia, dochodzi do oczyszczenia się OUN z krętków białych (ang. clearance). Mechanizm tego zjawiska, jak

również to, dlaczego u niektórych chorych ono nie następuje, pozostaje jak dotychczas niewyjaśniony. Standardowe leczenie kiły (tj. domięśniowe penicyliną) jest niewystarczające, w przypadku współistnienia zakażenia krętkiem bladym w OUN (dotyczy chorych, u których nie doszło do oczyszczenia OUN z patogenu). Stąd identyfikacja chorych zagrożonych rozwojem kiły OUN jest największym wyzwaniem współczesnej syfilidologii.

W niniejszej pracy po raz pierwszy oceniono częstość zajęcia układu nerwowego u pacjentów HIV-pozytywnych, u których po leczeniu kiły nie nastąpiła prawidłowa odpowiedź serologiczna na leczenie. Wykazano także istotnie korzystny wpływ leczenia antyretrowirusowego na rzadsze występowanie kiły OUN w tej grupie chorych. Wyniki i wnioski z tej pracy mogą być wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowanie

Surowiczooporność jest najsłabiej poznanym aspektem współczesnej syfilidologii. Wystąpienie tego zjawiska sprawia wiele problemów w codziennej praktyce klinicznej. Nie rozstrzygnięto bowiem jednoznacznie, czy surowiczooporność wynika z przetrwania krętków białych w organizmie pacjenta, czy jest może formą rezydualnej odpowiedzi immunologicznej przy braku obecności żywych patogenów.

Krętek biały jest bakterią o dużej zmienności antygenowej. Wcześniejsze badania polskich immunologów i syfilidologów z ośrodków we Wrocławiu, Poznaniu i Białymstoku wykazały, że *T. pallidum* ma niebywałą zdolność indukcji różnych typów odpowiedzi immunologicznej w zależności od okresu zakażenia. [18,19] Przepuszczalnie z tego powodu wszelkie próby skonstruowania szczepionki przeciwko kile kończą się jak dotychczas niepowodzeniem.

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały po raz pierwszy, że surowiczooporność po leczeniu kiły może być warunkowana rodzajem odpowiedzi immunologicznej na zakażenie krętkiem bladym już w pierwszym okresie infekcji. U chorych z surowiczoopornością po leczeniu kiły wykazałem z jednej strony osłabienie odpowiedzi prozapalnej na patogen, a z drugiej nasilenie odpowiedzi regulatorowej. Przedstawiłem ponadto po raz pierwszy znaczenie czynników genetycznych gospodarza w ukierunkowaniu rodzaju i nasilenia odpowiedzi immunologicznej na zakażenie krętkiem bladym i wynikającą z tego odpowiedź na leczenie. Zasugerowałem znaczenie zjawisk autoimmunologicznych inicjowanych zakażeniem krętkiem bladym w patomechanizmie surowiczooporności. Przedstawiłem istotny związek immunosupresji indukowanej HIV u pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo z surowiczoopornością i ryzykiem rozwoju kiły OUN. Zwróciłem uwagę na fakt, że u pewnego odsetka pacjentów z surowiczoopornością (ok. 1/5) zjawisko to może być spowodowane zajęciem układu nerwowego.

Piśmiennictwo:

1. Kojima N, Klausner JD. An update on the global epidemiology of syphilis. *Curr Epidemiol Rep* 2018; 5: 24-38.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morb Wkly Rep* 2010; 58: 26-34.
3. Zhou P, Gu X, Lu H, et al. Re-evaluation of serological criteria for early syphilis treatment efficacy: progression to neurosyphilis despite therapy. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 342-345.
4. Cai SN, Long J, Chen C, et al. Incidence of asymptomatic neurosyphilis in serofast Chinese syphilis patients. *Sci Rep* 2017; 13: 15456.
5. Frohlich-Knaute D, Graf N, Lautenschlager S, et al. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1615-1622.
6. Sena AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1092-1099.
7. Baker-Zander SA, Lukehart SA. Macrophage-mediated killing of opsonized *Treponema pallidum*. *J Infect Dis* 1992; 165: 69-74.
8. Cruz AR, Ramirez LG, Zuluaga AV, et al. Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunological distinct compartments. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1717.
9. Li K, Wang C, Lu H, et al. Regulatory T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid of syphilis patients with and without neurological involvement. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2528.
10. Pastuszczak M, Jakiela B, Jaworek AK, et al. Association of Interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis. *Hum Immunol* 2015; 76: 469-472.
11. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991; 147: 3815-3822.
12. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and function of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 71-109.
13. Pastuszczak M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybinska D, et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 808-812.
14. Reuss E, Fimmers R, Kruger A, et al. Differential regulation of Interleukin-10 production by genetic and environmental factors – a twin study. *Genes Immun* 2002; 3: 407-413.
15. de Lemos EA, Belem ZR, Santos A, et al. Characterization of the Western blotting IgG reactivity patterns in the clinical phases of acquired syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 177-183.
16. Sun R, Lai D, Ren R, et al. *Treponema-pallidum* specific antibody expression for the diagnosis of different stages of syphilis. *Chin Med J* 2013; 126: 206-210.
17. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 29-49.
18. Podwinska J, Lusiak M, Zaba R, et al. The pattern and level of cytokines secreted by Th1 and Th2 lymphocytes of syphilitic patients correlate to progression of the disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 28: 1-14.
19. Lusiak M, Podwinska J. Interleukin 10 and its role in the regulation of the cell-mediated immune response in syphilis. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49: 417-421.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**a) analiza bibliometryczna**

Sumaryczna wartość Impact Factor: **30,882**

- Wartość IF z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego: 20,691

Sumaryczna punktacja MNiSW: **530**

- Punktacja MNiSW z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego: 420

Indeks Hirscha wg. bazy Web of Science: **5**, wg. bazy Scopus: **6**

Liczba cytowań wg. bazy Web of Science: **77**, bez autocytacji **73**

Liczba prac oryginalnych: **27** o łącznej wartości IF: **30,882** i punktacji MNiSW: **304** punktów

Liczba listów do redakcji: **2** o łącznej wartości IF: **7,312**

Liczba opisów przypadków: **15** o łącznej wartości IF: 0 i punktacji MNiSW: **61** punktów

Liczba prac poglądowych: **12** o łącznej wartości IF: 0 i punktacji MNiSW: **55** punktów

Liczba rozdziałów w podręcznikach: 1

Liczba streszczeń ze zjazdów międzynarodowych: 2, ze zjazdów krajowych: 15

Listę publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) załączono w odrębnym dokumencie (załącznik nr 3).

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 22 stycznia 2019 r. zamieszczona w załączniku nr 4.

b) opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych

Poza pracami w cyklu, mój dorobek naukowy może zostać podzielony na kilka kategorii. Przy czym nadal znaczna część mojej aktywności badawczej poświęcona jest tematyce kiły.

1. Badania nad kiłą ośrodkowego układu nerwowego – prace oryginalne

- Wykazaliśmy po raz pierwszy udział odpowiedzi mediowanej przez IL-17 w patogenezie kiły ośrodkowego układu nerwowego:

Pastuszczak M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybińska D, et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis. Sex Transm Dis 2013; 40: 808-812. IF 2.748, MNiSW 25 pkt

- Pokazaliśmy, że nadmierna aktywacja odpowiedzi regulatorowej uwarunkowana czynnikami genetycznymi może odgrywać istotną rolę w predyspozycji do rozwoju kiły OUN:

Pastuszczak M, Jakiela B, Jaworek AK, et al. Association of Interleukin-10 promoter polymorphisms with neurosyphilis. Hum Immunol 2015; 76: 469-472. IF 2.127, MNiSW 20 pkt

- Wykazaliśmy znaczenie obniżonego stężenia glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym jako przydatnego narzędzia w diagnostyce laboratoryjnej kiły OUN:

Pastuszczak M, Wojas-Pelc A, Jaworek AK. Association of CSF glucose concentration with neurosyphilis diagnosis. Centr Eur J Med. 2013; 8: 48-51. IF 0.209, MNiSW 15 pkt

- Szczegółowo opisaliśmy wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z kiłą wczesną:

Pastuszczak M, Zeman J, Jaworek AK, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL $\geq 1:32$. Indian J Dermatol 2013; 58: 325.

2. **Badania nad użytecznością poszczególnych odczynów serologicznych w diagnostyce różnych okresów kiły – prace oryginalne**

- Udowodniliśmy niewielką użyteczność kliniczną krętkowych odczynów wykrywających przeciwciała w klasie IgM w diagnostyce kiły wczesnej i reinfekcji kiłą:

Pastuszczyk M, Kotnis-Gąska A, Jakubowicz B, et al. Utility of antitreponemal IgM testing in the diagnosis of early and repeat syphilis among HIV-infected and non-infected patients. Int J STD AIDS 2018; 29: 890-894. IF 1.494, MNiSW 15 pkt

- Wykazaliśmy brak użyteczności klinicznej i epidemiologicznej wizyty kontrolnej w 3. miesiącu po leczeniu kiły wczesnej:

Pastuszczyk M, Jaworek AK, Jakiela B, et al. Utility of post-treatment followup visit at 3 months in patients treated for early syphilis. Sex Transm Infect 2012; 88: 312. IF 2.611, MNiSW 15 pkt

3. **Badania epidemiologiczne i badania nad zachowaniami seksualnymi wśród pacjentów z kiłą - prace oryginalne**

- Wykazaliśmy po raz pierwszy, że pacjenci z towarzyszącym zakażeniem HIV częściej chorują ponownie na kiłę (reinfekcja), co związane jest z podejmowaniem częściej przez tę grupę bardziej ryzykownych zachowań seksualnych:

Pastuszczyk M, Bociąga-Jasik M, Sitko M et al. HIV infection and sex in sex-on-premises venues are associated with a higher risk of syphilis reinfection among men who have sex with men. Adv Dermatol Allergol 2018; 35: 481-484. IF 1.471, MNiSW 15 pkt

- Szczegółowo opisaliśmy obraz kliniczny kiły wczesnej wraz z analizą najczęstszych manifestacji kiły w poszczególnych grupach populacyjnych (mężczyźni, kobiety, MSM) na podstawie danych pochodzących z naszego ośrodka.

Pastuszczyk M, Jaworek AK, Spałkowska M i in. Kiła wczesna u pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006-2010. Prz Dermatol 2012; 99: 210-215. MNiSW 12 pkt

4. **Opracowanie wytycznych i rekomendacji postępowania diagnostycznego i leczniczego w kile**

Znaczną część mojej aktywności zawodowej poświęcam popularyzowaniu wiedzy medycznej, zwłaszcza dotyczącej diagnostyki i leczenia chorób przenoszonych drogą płciową.

Stąd między innymi zostałem zaproszony do zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, którego zadaniem jest opracowanie standardów diagnostyczno-terapeutycznych w zakażeniach przenoszonych drogą płciową. Celem tego zespołu ekspertów jest przygotowanie rekomendacji opartych na najbardziej aktualnej wiedzy medycznej pochodzącej z dobrze zaprojektowanych badań naukowych, ale także dostosowanie standardów do warunków polskich, zarówno w aspekcie organizacyjnym jak i ekonomicznym.

W wyniku wyteżonej pracy w tym prestiżowym zespole powstały dotychczas i zostały opublikowane kompleksowe zalecenia postępowania w kile:

Wojas-Pelc A, Pastuszczyk M, Serwin AB, Rudnicka I, Majewski S, Czajkowski R, Flisiak I, Palcek W, Maj J, Maleszka R, Rudnicka L. Kila. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1: kila wczesna i późna. Prz Dermatol 2018; 105: 563-581. MNiSW 12 pkt

Wojas-Pelc A, Pastuszczyk M, Serwin AB, Rudnicka I, Majewski S, Czajkowski R, Flisiak I, Palcek W, Maj J, Maleszka R, Rudnicka L. Kila. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: kila układu nerwowego, kila u kobiet w ciąży oraz kila wrodzona. Prz Dermatol 2018; 105: 582-592. MNiSW 15 pkt

Byłem ponadto współautorem zaleceń postępowania w kile w wybranych sytuacjach klinicznych i diagnostycznych:

Pastuszczyk M, Wojas-Pelc A. Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S. (CDC) guidelines. Adv Dermatol Allergol 2013; 30: 203-210.

Pastuszczyk M, Wojas-Pelc A. Kila II okresu - postępowanie diagnostyczne, lecznicze i epidemiologiczne zgodne z aktualnymi wytycznymi i obowiązującymi przepisami prawa. Dermatol Dypl 2014; 5: 28-34. MNiSW 2 pkt

5. **Badania nad wybranymi schorzeniami autoimmunologicznymi przebiegającymi z zajęciem skóry – prace oryginalne**

W związku z realizowaniem przeze mnie dodatkowej specjalizacji w dziedzinie immunologii klinicznej, od dwóch lat moje zainteresowania naukowe poszerzyły się o zagadnienia chorób przebiegających z autoagresją. W kręgu moich zainteresowań znajdują się szczególnie jednostki słabo poznane, które charakteryzują się tzn. nakładaniem objawów klinicznych i niejednoznacznym profilem immunologicznym.

- Dzięki współpracy z Kliniką Alergii i Immunologii UJ CM w Krakowie bazując na dużej grupie chorych dokonaliśmy bardzo szczegółowej charakterystyki klinicznej i immunologicznej pacjentów z tzw. niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej:

Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczyk M, Stec-Polak M, i in. Charakterystyka kliniczna i immunologiczna pacjentów z niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej i dominującą manifestacją skórą. Prz Dermatol 2018; 105: 701-705. MNiSW 12 pkt

- Scharakteryzowaliśmy obraz kliniczny i profil immunologiczny pacjentów z mieszaną chorobą tkanki łącznej o krótkim okresie trwania objawów. Opinaliśmy po raz pierwszy zależności pomiędzy wynikami badania kapilaroskopowego w tej grupie chorych, a ryzykiem włóknienia płuc.

Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczyk M, Pelka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. Arch Med Sci 2018; doi.org/10.5114/aoms.2018.81129. IF 2.064, MNiSW 15 pkt

- Dokonałiśmy szczegółowej charakterystyki klinicznej pacjentów z zapaleniem naczyń ograniczonym do jednego narządu (skóry). Po raz pierwszy wykazaliśmy zależność między rozległością zajętego obszaru skóry, a ryzykiem nawrotu choroby:

Pastuszczak M, Celińska-Löwenhoff M, Sułowicz J, et al. Clinical study on single-organ cutaneous small vessels vasculitis (SoCSVV). Medicine (Baltimore) 2017; 96: e6376. IF 2.028, MNiSW 35 pkt

6. Opisy rzadkich przypadków dermatologicznych – prace kazuistyczne

Jestem współautorem kilkunastu opisów przypadków rzadkich lub interesujących z innego powodu jednostek dermatologicznych. Większość z nich dotyczy dermatoz pojawiających się jako działanie niepożądane leczenia systemowego (skórne działania niepożądane celowanego leczenia onkologicznego, choroba pęcherzowa i rumień obrączkowy odśrodkowy indukowany antybiotykiem).

7. Badania układu krzepnięcia – prace oryginalne

Jeszcze podczas studiów uczestniczyłem aktywnie w działalności naukowej Zakładu Kardiologii Doświadczalnej UJ CM w Krakowie kierowanym przez Panią Prof. Anetę Undas. Współpracę kontynuowałem także po zakończeniu studiów. W tym okresie doskonaliłem umiejętność projektowania i realizacji badań naukowych, szkoliłem się w zakresie opracowania statystycznego wyników i ich publikacji oraz nabywałem umiejętność pracy laboratoryjnej.

Z tego czasu pochodzi kilka prac oryginalnych koncentrujących się na analizie struktury i funkcji skrzepu fibrynowego u pacjentów w różnych stanach klinicznych (przede wszystkim w schorzeniach kardiologicznych):

Pastuszczak M, Kotlarz A, Mostowik M, et al. Prior simvastatin treatment is associated with reduced thrombin generation and platelet activation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Thromb Res 2010; 125: 382-386. IF 2.372, MNiSW 27

Undas A, Pastuszczak M, Iwaniec T, et al. Functional characterisation of plasma fibrin clots in Polish carriers of fibrinogen γ Arg275His mutation (fibrinogen Zabrze). Thromb Haemost 2010; 104: 415-417. IF 4.701, MNiSW 32 pkt

Pastuszczak M, Branicka A, Jakiela B, et al. The +405 GG variant of vascular endothelial growth factor polymorphism is associated with poor prognosis in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Pol Arch Med. Wew 2009; 119: 719-725.

Pełna lista publikacji stanowi załącznik do niniejszego wniosku i autoreferatu.

c) nagrody za działalność naukową

- 2018 r. Nagroda Dziekana Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie, „Lista stu 2018” za znalezienie się wśród naukowców WL UJ CM z największym dorobkiem publikacyjnym za rok 2018

- 2017 r. Nagroda/Stypendium Międzynarodowej Ligi Przeciwwenerycznej (IUSTI)
- 2016 r. Nagroda/Stypendium im. Michaela Hornsteina, Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (EADV)
- 2015 r. Nagroda im. Prof. Wiesława Glińskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za projekt naukowy „Aspekty immunologiczne surowiczooporności u chorych na kiłę”
- 2007 r. Stypendysta Małopolskiej Fundacji Stypendialnej „Sapere Auso” za osiągnięcia naukowo-badawcze

d) stypendia i stypendia wyjazdowe

- 2017 r. – TEST and TREAT Advanced Course of IUSTI Europe on Sexually Transmitted Infections, Helsinki, Finlandia; udział w programie szkoleniowym dla naukowców podejmujących tematykę zakażeń przenoszonych drogą płciową
- 2016 r. – European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wiedeń, Austria
- 2014 r. – American Academy of Dermatology, Denver, USA; Stypendium Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego
- 2012 r. – Euroderm Excellence, Rzym Włochy; udział w programie szkoleniowym dla najlepszych rezydentów dermatologii z Europy

e) udział w projektach naukowych

- 2018 - nadal „Udział odpowiedzi immunologicznej gospodarza (ang. host immune response) w predyspozycji do rozwoju kiły OUN i nieprawidłowej odpowiedzi klinicznej i serologicznej na leczenie kiły”, projekt statutowy UJ CM, (habilitant jako kierownik projektu)
- 2018 – nadal „Rola antybakteryjnego białka chemeryny w patofizjologii naskórka”, projekt NCN, kierownik projektu: Prof. Joanna Cichy, (habilitant jako współwykonawca)
- 2018 – nadal „Nowe czynniki i szlaki sygnałowe regulujące ekspresję chemeryny”, projekt NCN, kierownik projektu: Dr Mateusz Kwietniewski, (habilitant jako współwykonawca)
- 2016-2018 r. „Aspekty immunologiczne surowiczooporności u chorych na kiłę”, projekt statutowy UJ CM, (habilitant jako kierownik projektu)
- 2006-2008 r. kierownik trzech projektów naukowych finansowanych ze źródeł Studenckiego Towarzystwa Naukowego

f) działalność popularyzatorsko-organizacyjna

- jestem członkiem panelu ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, który ma za zadanie opracowanie i przygotowanie rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w zakażeniach przenoszonych drogą płciową. Dotychczas opracowane i opublikowane zostały kompleksowe rekomendacje dotyczące kiły.
- regularnie uczestniczę w posiedzeniach oddziału krakowskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, podczas których kilkakrotnie wygłaszałem wykłady edukacyjne promujące aktualną wiedzę z zakresu wenerologii i immunologii

- byłem zaangażowany w popularyzowanie wiedzy na temat diagnostyki i leczenia kiły w środowisku podkarpackich dermatologów poprzez wystąpienia i prelekcje podczas posiedzeń naukowo-szkoleniowych w Okręgowej Izbie Lekarskiej w Rzeszowie
- kilkakrotnie brałem czynny udział w posiedzeniach oddziału krakowskiego Polskiego Towarzystwa Lekarzy Epidemiologów i Chorób Zakaźnych, gdzie popularyzowałem i uaktualniałem wiedzę na temat diagnostyki i leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową
- zaangażowany jestem w działalność społeczną na rzecz wczesnej prewencji i diagnostyki czerniaka złośliwego skóry poprzez coroczną organizację i czynny udział w akcjach „Melanoma Day”
- kilkakrotnie brałem udział w akcjach popularyzowania wiedzy na temat powszechnych chorób skóry wśród farmaceutów zrzeszonych w Okręgowej Izbie Aptekarskiej w Krakowie
- wielokrotnie byłem zaangażowany w organizację udziału Katedry i Kliniki Dermatologii UJ CM w Krakowie w corocznym „Festiwalu Nauki i Sztuki” odbywającym się w Krakowie

g) staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych i akademickich

- 2017 r. (1 miesiąc) – Klinika Reumatologii i Immunologii, Uniwersytet Medyczny w Heidelbergu, Niemcy
- 2016 r. (1 tydzień) – Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Graz, Austria
- 2014 r. (1 tydzień) – Klinika Dermatologii, Uniwersytet Tor Vergata, Rzym, Włochy
- 2007 r. (1 miesiąc) – Klinika Dermatologii, Alergologii i Immunologii, AKH, Uniwersytet Medyczny we Wiedniu, Austria
- 2006 r. (1 miesiąc) – Klinika Dermatologii, Szpital Uniwersytecki w St. Poelten, Austria

h) członkostwo w towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (członek zarządu oddziału krakowskiego)
- Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (EADV; European Academy of Dermatology and Venereology)
- Międzynarodowa Liga Przeciwweneryczna (IUSTI; International Union Against Sexually Transmitted Infections)

i) recenzje w czasopiśmie

Dotychczas wykonałem kilkanaście recenzji artykułów wysłanych do redakcji niżej wymienionych czasopism:

Przegląd dermatologiczny
Przegląd lekarski
Sexually Transmitted Infections (IF 3.346)
Sexually Transmitted Diseases (IF 1.981)
PLoS Neglected Tropical Disease (IF 4.367)
International Journal of STD&AIDS (IF 1.494)
Annals of laboratory medicine (IF 1.916)
International Journal of Neuroscience (IF 1.848)
The Journal of Dermatology (IF 2.788)

BMC Neurology (IF 2.598)

j) opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Od początku mojej pracy w Klinice Dermatologii UJ CM w Krakowie aktywnie uczestniczę w działalności prowadzonego przy Klinice Studenckiego Koła Naukowego. Będący pod moją opieką studenci prezentują wyniki swoich badań podczas międzynarodowych studenckich konferencji naukowych. Jedna z tego typu prac została wyróżniona I nagrodą w sesji dermatologia i wenerologia w 2014 r., a kolejna jako wyróżnienie opublikowana w indeksowanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Dotychczas pod moją opieką jeden lekarz uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Ponadto jestem kierownikiem specjalizacji dwójki lekarzy jeszcze realizujących szkolenie.

Od kilku lat jestem aktywnie zaangażowany w szkolenie podyplomowe lekarzy poprzez organizację i prowadzenie kursów wymaganych programem specjalizacji zarówno w dziedzinie dermatologii i wenerologii, jak i immunologii klinicznej (kursy pt. „Wenerologia kliniczna”, „Diagnostyka i leczenie zakażeń przenoszonych drogą płciową”, „Choroby autoimmunologiczne dorosłych i dzieci”).

k) działalność dydaktyczna

Jako jeden z ważniejszych aspektów mojej działalności zawodowej traktuję możliwość przekazywania swojej wiedzy i umiejętności praktycznych. Od początku mojej pracy w Klinice Dermatologii UJ CM w Krakowie angażuję się w działalność dydaktyczną prowadzoną przez tę jednostkę.

Prowadzę zajęcia z zakresu dermatologii i wenerologii w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz ćwiczenia, seminaria i wykłady z dermatologii i wenerologii dla studentów kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego i dietetyki Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie.

Od dwóch lat jestem koordynatorem i prowadzącym autorskiego programu zajęć fakultatywnych dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie pt. „Podstawy kosmetologii lekarskiej”.

W przeprowadzanej regularnie przez UJ CM ocenie nauczyciela akademickiego moja działalność dydaktyczna, głównie w oparciu o wyniki badań ankietowych studentów, została oceniona jako wyróżniająca.

Kraków, dn. 5 lutego 2019 r.

Maciej Pastuszczyk

