

Autoreferat

POSTĘPOWANIE HABILITACYJNE
DR N. MED. EWA WIĘSIK-SZEWCZYK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i
Immunologii Klinicznej
WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY- PAŃSTWOWY INSTYTUT
BADAWCZY

WARSZAWA 2023

SPIS TREŚCI

1	IMIĘ I NAZWISKO	3
2	POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	3
3	INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH.....	4
4	OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH O KTÓRYCH MOWA W ATR.219 UST.1 PKT.2 USTAWY	4
4.1	TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	4
4.2	PUBLIKACJE TWORZĄCE CYKL STANOWIĄCY OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE.....	4
4.3	OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.....	5
4.4	SZCZEGÓŁOWE OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO.....	7
4.4.1	<i>The first Polish cohort of adult patients with common variable immunodeficiency from four specialized centers: do we provide standards of care? Pol. Arch. Med. Wewn. 2018 : T. 128, nr 9, s. 563-566.....</i>	7
4.4.2	<i>Facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: a two center, long-term retrospective observation in adults with primary immunodeficiencies. Front. Immunol. 2020 : Vol. 11, Art. nr 981, s. 1-8.</i>	10
4.4.3	<i>Patients with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune phenomena have lymphopenia and reduced Treg, Th17, and NK cells. J. Clin. Med. 2021: Vol. 10, nr 15, Art. nr 3356, s. 1-16.</i>	12
4.4.4	<i>From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. World J. Clin. Cases 2020: Vol. 8, nr 18, s. 3942-3955.....</i>	13
4.5	POTENCJALNE WYKORZYSTANIE WYNIKÓW PRAC	14
5	WYKAZ OPUBLIKOWANYCH ARTYKUŁÓW W CZASOPISMACH NAUKOWYCH (Z ZAZNACZENIEM POZYCJI NIEWYMIIENIONYCH W PKT I.2).....	15
5.1	PRACE NAUKOWE POSZERZAJĄCE WIEDZĘ W ZAKRESIE PIERWOTNYCH I WTORNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI	15
5.1.1	<i>Omówienie kierunku badań: pierwotne i wtórne niedobory odporności.....</i>	15
5.1.2	<i>Prace ilustrujące omawiany kierunek badań: pierwotne i wtórne niedobory odporności.</i>	21
5.2	PRACE NAUKOWE POSZERZAJĄCE WIEDZĘ NA TEMAT CHOROÓB I ZESPOŁÓW AUTOZAPALNYCH.....	23
5.2.1	<i>Omówienie kierunku badań: choroby i zespoły autozapalne</i>	24
5.2.2	<i>Prace ilustrujące omawiany kierunek badań: choroby i zespoły autozapalne</i>	27
5.3	CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE, SZCZEPIENIA PROFILAKTYCZNE W GRUPACH RYZYKA, LECZENIE BIOLOGICZNE	32
5.3.1	<i>Omówienie kierunku badań: choroby autoimmunizacyjne.....</i>	32
5.3.2	<i>Omówienie kierunku badań: leczenie biologiczne</i>	34
5.3.3	<i>Omówienie kierunku badań: szczepienia profilaktyczne w grupach ryzyka.....</i>	37
5.4	WSPÓŁPRACA INTERDYSCYPLINARNA	40
5.5	WYKAZ OPUBLIKOWANYCH ROZDZIAŁÓW	41
6	INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.....	41
6.1	ISTOTNA AKTYWNOŚĆ NAUKOWA REALIZOWANA W INSTYTUCIE REUMATOLOGII (OBECNIE NARODOWY INSTYTUT GERIATRII, REUMATOLOGII I REHABILITACJI).....	41
6.2	WSPÓŁPRACA Z OŚRODKAMI KLINICZNYMI	43
6.3	UDZIAŁ W REJESTRACH MIĘDZYNARODOWYCH.....	44
7	ANALIZA NAUKOMETRYCZNA	46

8	INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ I SZTUKĘ	47
8.1	UDZIAŁ W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH NIEKOMERCYJNYCH PROJEKTACH BADAWCZYCH..	47
8.2	DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA	48
8.2.1	Szkolenia dla lekarzy	48
8.2.2	Szkolenia dla pielęgniarek	49
8.2.3	Warsztaty praktyczne i konferencje dla lekarzy różnych specjalności dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z PNO	49
8.3	DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA	50
8.4	UDZIAŁ W KONGRESACH NAUKOWYCH.....	50
8.4.1	Streszczenia Zjazdowe	50
8.4.2	Konferencje międzynarodowe: Referat lub wykład	53
8.4.3	Konferencje krajowe: Członek komitetu naukowego	54
8.4.4	Konferencje krajowe: Referat lub plakat	55
8.4.5	Przewodnictwo sesji.....	61
8.5	CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH	62
8.6	RECENZJE W PUNKTOWANYCH CZASOPISMACH MEDYCZNYCH	62
8.7	OPIEKA NAD SPECJALIZANTAMI	63
8.8	POPULARYZACJA NAUKI, WSPÓŁPRACA ZE STOWARZYSZENIAMI PACJENTÓW	63
8.8.1	Warsztaty dla pacjentów współorganizowane ze stowarzyszeniem Immunoprotect	63
8.8.2	Udział w kampanii popularyzującej wiedzę o pierwotnych niedoborach odporności	64
8.8.3	Głos w dyskusji:	64

1 IMIĘ I NAZWISKO

Ewa Barbara Więsik-Szewczyk

2 POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1996 – dyplom lekarza (wyróżnienie), Akademia Medyczna w Warszawie

2000 – specjalizacja I stopnia z chorób wewnętrznych, Centrum Kształcenia Poddyplomowego, Warszawa, kierownik specjalizacji dr hab. n. med Jacek Imiela

2005 – specjalizacja II stopnia z chorób wewnętrznych, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji dr n. med. Małgorzata Przygodzka

2007 – stopień doktora nauk medycznych, Instytut Reumatologii w Warszawie

Tytuł rozprawy doktorskiej: ***Skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia przeciwko grypie chorych na toczeń rumieniowaty układowy.***

Promotor:

prof. dr hab. med. Hanna Chwalińska-Sadowska

Recenzenci:

prof. dr hab. med. Jacek Pazdur

prof. dr hab. med. Andrzej Denys

2009 – specjalizacja z reumatologii, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji dr n. med. Marzena Olesińska

2014 – specjalizacja z immunologii klinicznej, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji prof. dr hab. med. Ewa Bernatowska

3 INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH

1996-1997 - Staż podyplomowy, Centralny Szpital Kliniczny Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Banacha 1a

1997-2005 - Asystent, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii w Warszawie, ul. Spartańska 1

2005-31.01.2010 – Starszy asystent, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii w Warszawie, ul. Spartańska 1

01.02.2010 – 31.08 2012 - Adiunkt, Zastępca Kierownika Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii w Warszawie

01.09.2012- 30. 08.2016 Starszy asystent, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny

Od 01.09.2016 - Adiunkt, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Państwowy Instytut Badawczy

4 OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH O KTÓRYCH MOWA W ATR.219 UST.1 PKT.2 USTAWY

4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia

4.2 PUBLIKACJE TWORZĄCE CYKL STANOWIĄCY OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Osiągnięcie naukowe stanowią 4 publikacje, 3 prace oryginalne i 1 praca przeglądowa, w których jestem pierwszym autorem.

Łączny IF z cyklu wynosi: **16,021**, łączna liczba punktów ministerialnych: **350**

1. **Więsik-Szewczyk E.**, Ziętkiewicz M., Matyja-Bednarczyk A., Napiórkowska-Baran K., Suchanek H., Jahnz-Różyk K. The first Polish cohort of adult patients with common variable

immunodeficiency from four specialized centers: do we provide standards of care? Pol. Arch. Med. Wewn. 2018 : T. 128, nr 9, s. 563-566.

IF 2.882 MNiSW 30

2. **Więsik-Szewczyk E.**, Sołdacki D., Pączek L., Jahnz-Różyk K. Facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: a two center, long-term retrospective observation in adults with primary immunodeficiencies. Front. Immunol. 2020 : Vol. 11, Art. nr 981, s. 1-8.

IF 7.561 MNiSW 140

3. **Więsik-Szewczyk E.**, Rutkowska E., Kwiecień I., Korzeniowska M., Sołdacki D., Jahnz-Różyk K.

Patients with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune phenomena have lymphopenia and reduced Treg, Th17, and NK cells.

J. Clin. Med. 2021 : Vol. 10, nr 15, Art. nr 3356, s. 1-16.

IF 4.241 MNiSW 140

4. **Więsik-Szewczyk E.**, Jahnz-Różyk K. From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. World J. Clin. Cases 2020 : Vol. 8, nr 18, s. 3942-3955

IF 1.337 MNiSW 40

4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Wrodzone błędy odporności (ang. *Inborn errors of immunity*-IEI) to zespoły chorobowe związane z niewydolnością lub deregulacją układu odpornościowego. Układ odpornościowy u osoby z IEI traci zdolność do zwalczania zakażeń. Jednocześnie zwiększonej podatności na zakażenia mogą towarzyszyć, wydawałoby się paradoksalne, objawy autoimmunizacji lub nadmiernego zapalenia, które są wyrazem deregulacji odpowiedzi układu odpornościowego. Kolejnym, istotnym elementem IEI jest znacząco zwiększone w porównaniu z populacją ogólną, ryzyko choroby nowotworowej, szczególnie rozrostów limfoproliferacyjnych. Tak złożony obraz IEI powoduje, że postawienie właściwej diagnozy jest wyzwaniem dla lekarzy. Aktualnie opisano 470 zaburzeń genetycznych powiązanych z IEI, uwzględnionych w klasyfikacji Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (IUIS), a co roku baza ta jest poszerzana.

Poszczególne jednostki chorobowe należą do chorób rzadkich i ultrarzadkich, stąd tak ważna jest także, analiza pojedynczych przypadków pacjentów. Roczną zapadalność na IEI ogółem w populacji europejskiej szacuje się na 1,4–10,1/100 000 żywych urodzeń. Do 60–70% przypadków stanowią IEI związane z nieprawidłową produkcją przeciwciał. Pospolity zmienny niedobór odporności (*common variable immunodeficiency* – CVID) należy do najczęstszych pierwotnych niedoborów odporności humoralnej szczególnie w populacji osób dorosłych. U rasy białej CVID występuje z częstością 1:10 000–1:50 000. Pomimo, że przyczyną CVID są błędy genetyczne, niedobór ujawnia się najczęściej w wieku dorosłym, około 30 roku życia. W Polsce epidemiologia IEI, w tym CVID, nie była określona, a przypuszcza się, że znaczny odsetek chorych pozostawał niezdiagnozowanych. Opieka nad pacjentami z IEI, w tym dorosłymi, sprawowana była przede wszystkim przez ośrodki pediatryczne lub pacjenci byli rozproszeni w ośrodkach internistycznych. Nieliczne były w Polsce centra referencyjne dedykowane pacjentom dorosłym z IEI. Aby uzupełnić te potrzeby w środowisku specjalistów immunologii podjęto intensywne działania budowy sieci ośrodków internistycznych, poprawy diagnostyki oraz jakości opieki i leczenia, w które się zaangażowałam, od 2010 roku tworząc z profesor Kariną Jahnz-Różyk nowy ośrodek w Wojskowym Instytucie Medycznym (aktualnie Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy, WIM-PIB).

Celem mojej pracy było:

1. Charakterystyka kliniczna, określenie fenotypu chorych dorosłych z IEI z dominującym niedoborem przeciwciał, z uwzględnieniem czasu opóźnienia rozpoznania i jego przyczyn.
2. Ocena zapotrzebowania na leczenie substytucyjne immunoglobulinami, jego skuteczności, powikłań oraz sposobów personalizacji leczenia.
3. Poszukiwanie predyktorów pozwalających na ocenę rokowania i wczesne wykrycie powikłań u pacjentów dorosłych z dominującym niedoborem przeciwciał.

4.4 SZCZEGÓŁOWE OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

4.4.1 The first Polish cohort of adult patients with common variable immunodeficiency from four specialized centers: do we provide standards of care? Pol. Arch. Med. Wewn. 2018 : T. 128, nr 9, s. 563-566

Z mojej inicjatywy, po raz pierwszy w Polsce, w wieloośrodkowej pracy przedstawiłam charakterystykę populacji pacjentów dorosłych z CVID. Na podstawie zebranych danych zanalizowałam aktualny standard opieki nad dorosłymi pacjentami z CVID. Dokonano przeglądu dokumentacji 77 dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) pacjentów z rozpoznaniem CVID z czterech specjalistycznych ośrodków dedykowanych opiece nad dorosłymi pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności. Do rozpoznania CVID zastosowano zmodyfikowane kryteria Europejskiego Towarzystwa ds. Niedoborów Odporności (ESID). U wszystkich pacjentów wykluczono wtórną hipogammaglobulinemię. Dane osób badanych zostały zebrane w internetowej bazie. Przeanalizowałam wywiad dotyczący zakażeń oraz objawów klinicznych według pięciu kategorii fenotypowych CVID zdefiniowanych w literaturze: (1) autoimmunizacyjnego (w tym z autoimmunizacjami narządowymi, układowymi oraz cytopeniami); (2) z obecną poliklonalną limfoproliferacją (w tym ze zmianami ziarniniakowymi, niewyjaśnioną hepatomegalią, limfadenopatią i limfoidalnym śródmiąższowym zapaleniem płuc); (3) z obecnym nowotworem układu limfatycznego (potwierdzonym badaniem histopatologicznym i leczonym); (4) z niewyjaśnioną enteropatią (potwierdzoną w badaniu histopatologicznym jelit i niezależną od nietolerancji glutenu); i (5) z fenotypem czysto infekcyjnym. Zebrano również dane dotyczące stężenia głównych klas immunoglobulin w chwili rozpoznania, obliczono medianę minimalnego stężenia IgG; wiek zachorowania i ustalenia rozpoznania oraz czas opóźnienia diagnostycznego. Raportowaliśmy aktualny sposób podawania substytucji immunoglobuliny poliklonalnej G (IgG) i wcześniejsze zmiany sposobu leczenia. Bazę danych zamknięto 30 września 2017 r. Wszyscy uczestniczący w gromadzeniu danych lekarze byli wykwalifikowanymi immunologami klinicznymi, doświadczonymi w leczeniu chorych z IEI. Średni wiek zachorowania wynosił $22,16 \pm 14,32$ lat, w momencie rozpoznania: $32,29 \pm 14,94$ lat. Pięćdziesięciu dziewięciu (76%) pacjentów miało >18 lat w momencie rozpoznania. Pięćdziesięciu (65%) pacjentów zdiagnozowano po 2010 roku. Czas opóźnienia rozpoznania w całej grupie badanej wyniósł $10,13 \pm 10,53$ roku. Dominującą cechą kliniczną były infekcje (99% chorych). Najczęściej występowały zakażenia górnych dróg oddechowych (98,68%), błony śluzowej nosa i zatok (92,11%) oraz dolnych dróg oddechowych (81,58%). Występowały one zarówno przed, jak i po postawieniu diagnozy, ale częstość zakażeń dolnych dróg oddechowych zmniejszyła się po włączeniu leczenia substytucyjnego immunoglobuliną G. Ciężkie zakażenia uogólnione i posocznica wystąpiły u 11/76 pacjentów

(14,47%), wszystkie tylko przed postawieniem rozpoznania. U pięciu pacjentów zidentyfikowano następujące patogeny atypowe: *Achromobacter denitrificans* (posiew krwi), *Ureaplasma urealyticum* (staw kolanowy), *Aspergillus* (płuca), *Campylobacter pylori* i *Aeromonas hydrophila* (oba w przewodzie pokarmowym). Wyłącznie infekcyjny fenotyp wystąpił u 26 (33%) pacjentów, 37 pacjentów (48%) miało objawy autoimmunizacji, a u 34 stwierdzono (44%) limfoproliferację poliklonalną. Wśród trzydziestu siedmiu z 77 pacjentów, którzy mieli cechy autoimmunizacji, 54,84% stanowiły kobiety. Wśród nieprawidłowości hematologicznych: małopłytkowość wystąpiła u 17/37 pacjentów (45,95%), następnie niedokrwistość autoimmunohemolityczna 7/37 pacjentów (18,92%) i leukopenia 7/37 pacjentów (16,32%). Inne odnotowane schorzenia to: choroba Addisona-Biermera (7 pacjentów), celiakia (4 pacjentów), bielactwo (3 pacjentów), przewlekłe seronegatywne zapalenie stawów – 2 pacjentów (u jednego pacjenta łuszczykowe zapalenie stawów, u drugiego pacjenta spondyloartropatia obwodowa z dodatnim wynikiem HLAB27). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki: zespołu Sjögrena, miastonii, łysienia plackowatego oraz nieswoistych zapaleń jelit.

W grupie 34 (44,16%) pacjentów, u których zdiagnozowano limfoproliferację poliklonalną najczęstszą postacią była uogólniona limfadenopatia występująca u 20 pacjentów (25,97%). Dwunastu pacjentów (15,58%) miało zmiany ziarniniakowe zlokalizowane w płucach (8 przypadków) i węzłach chłonnych (3 przypadki). W pojedynczych przypadkach zidentyfikowano obecność ziarniniaków w dziąsłach, śledzionie, wątrobie i siatkówce, przy czym u pojedynczego pacjenta ziarniniaki mogły występować w więcej niż 1 lokalizacji. U dwóch chorych zaobserwowano niewyjaśnioną hepatomegalię.

Niewyjaśnioną enteropatię, niezwiązaną z infekcją, z niewrażliwością na gluten stwierdzono w dwóch przypadkach z potwierdzonym rozlanym guzowatym przerostem limfatycznym jelita cienkiego i grubego.

Trzynastu (16,88%) pacjentów miało splenomegalię, która jest nieprawidłowością narządową ocenianą oddzielnie ze względu na odmienną etiologię i brak korelacji z jednym określonym fenotypem CVID.

Nowotwór limfatyczny (chłoniak grudkowy) zdiagnozowano u jednego pacjenta z wcześniejszą poliklonalną limfoproliferacją.

Rozpoznano również siedem innych nowotworów: gruczolaka przysadki, gruczolakoraka cewkowego okrężnicy, raka płaskonabłonkowego (płuca), raka podstawnokomórkowego skóry, gruczolaka cewkowego jelita (niskiego stopnia), gruczolakoraka piersi, metaplastię szyjki macicy.

Wszyscy pacjenci mieli niskie stężenia IgG i IgA w chwili rozpoznania. W grupie objętej badaniem w ramach standardu wykonano następujące badania diagnostyczne: u 49

pacjentów (63%) oceniono miana izohemaglutynin grupowych, u 41 (53%) fenotypowanie limfocytów B, u 15 (19%) ocenę odpowiedzi poszczepiennej.

Siedemdziesięciu czterech (96%) pacjentów otrzymało leczenie substytucyjne immunoglobuliną poliklonalną IgG, w tym 53 (71%) konwencjonalne podskórne Ig (SCIG), 13 wspomagane podaniem rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (fSCIG). Leczenie SCIG zostało dla pacjentów dorosłych w Polsce wprowadzone w 2015 r, fSCIG w 2016 r. Ponad 70% pacjentów zmieniło sposób podawania immunoglobulin. Historia zmian sposobu podania była następująca: IVIG->SCIG 39 pacjentów (70,91%), IVIG->SCIG->fSCIG 11 pacjentów (20,00%), IVIG->SCIG->IVIG trzech pacjentów (5,45%) (dwóch pacjentów nie przestrzegało zasad leczenia i zostało wykluczonych z protokołu SCIG przez swojego lekarza, u jednego sposób podania zmieniono czasowo z powodów medycznych) oraz IVIG->fSCIG u dwóch pacjentów (3,64%). Osiemnastu pacjentów (24,32%) rozpoczęło i kontynuowało terapię dożylną. Tylko jeden pacjent otrzymał SCIG jako terapię inicjującą.

Ważnym elementem pracy było porównanie obrazu klinicznego pacjentów, u których diagnozę postawiono przed 18 rokiem życia oraz pacjentów zdiagnozowanych jako dorośli. Pomimo podobnego obrazu klinicznego w obu populacjach, czas opóźnienia rozpoznania u osób dorosłych było istotnie statystycznie dłuższy (10 lat vs 5 lat), co wskazywało na wciąż mniejszą świadomość i wiedzę na temat pierwotnych niedoborów odporności w środowisku internistów w porównaniu z pediatrami.

Według mojej wiedzy była to największa grupa polskich dorosłych pacjentów z CVID. Na podstawie uzyskanych danych udokumentowałam, że od 2010 roku wzrosła liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów. Jednak dorośli z IEI są nadal diagnozowani z dużym opóźnieniem. W badanej pracy wykazałam, że SCIG oraz fSCIG stają się preferowanym sposobem substytucji IgG w populacji osób dorosłych. W pracy ujawniono luki w diagnostyce prowadzonej w codziennej praktyce klinicznej: tylko połowa pacjentów miała wykonane badanie dojrzewania limfocytów B, a mniejszość pacjentów (15 przypadków) została oceniona pod kątem odpowiedzi po szczepiennej. Zdecydowanie ten obszar wymaga poprawy, ponieważ mała liczba komórek B pamięci IgD⁺CD27⁺ jest kryterium rozpoznania CVID, a niewystarczająca odpowiedź po szczepieniu przeciwko pneumokokom jest narzędziem diagnostycznym i kryterium uzasadniającym wprowadzenie substytucji IgG u pacjentów z niedoborem przeciwciał. Problemy wymagające rozwiązania to standaryzacja testów, ograniczona dostępność szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom oraz brak refundacji szczepień dla dorosłych pacjentów. Praca wskazała na konieczność poprawy protokołów diagnostycznych, stała się inspiracją do dalszych badań i działań

edukacyjnych, które zwiększyły świadomość na temat chorób z kręgu IEI wśród lekarzy różnych specjalności w tym internistów.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania (rola wiodąca), oceny klinicznej i zebraniu danych pacjentów Wojskowego Instytutu Medycznego (aktualnie WIM-PIB), analizie danych, interpretacji wyników, zebrania i analizy piśmiennictwa, napisaniu całości manuskryptu i korespondencji z redakcją

4.4.2 Facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: a two center, long-term retrospective observation in adults with primary immunodeficiencies. Front. Immunol. 2020 : Vol. 11, Art. nr 981, s. 1-8.

Terapia substytucyjna immunoglobulinami G (IgG) jest najistotniejszą interwencją farmakologiczną, opartą na dowodach naukowych u pacjentów z humoralnym pierwotnym niedoborem przeciwciał. Terapia substytucyjna IgG znacznie zmniejsza śmiertelność, ponieważ skutecznie zapobiega nawracającym zakażeniom bakteryjnym. Ze względu na wrodzony nieodwracalny charakter niedoboru odporności, leczenie musi być prowadzone systematycznie przez całe życie pacjenta, dożylnie (IVIG) lub podskórnie (SCIG). Obecnie dostępne są dwie metody podawania SCIG, określane jako konwencjonalne (przy użyciu pompy infuzyjnej lub bez, określane jako rapid-push SCIG) oraz ułatwione (fSCIG). W metodzie fSCIG podskórne podanie immunoglobuliny jest poprzedzone podaniem ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy za pomocą tej samej igły co IgG.

Domowe leczenie SCIG jest bezpieczne, skuteczne klinicznie, opłacalne i często preferowane przez pacjentów i personel medyczny. Jednak konwencjonalne SCIG może być uciążliwe ze względu na dużą częstotliwość wymaganych wlewów (tj. cotygodniowe dawkowanie). W przypadku konwencjonalnego SCIG cotygodniowe dawkowanie jest konieczne, ponieważ do tkanki podskórnej można wprowadzić tylko ograniczoną objętość IgG - maksymalnie do 80 ml. Tymczasem metoda fSCIG, poprzez przygotowanie tkanki podskórnej przez podanie hialuronidazy, pozwala na zdeponowanie w tkance podskórnej większej objętości IgG nawet do 500 ml w jedno miejsce podania a zatem umożliwia potencjalnie dawkowania tylko co 4 tygodnie, analogicznie do IVIG. Może to zmniejszyć obciążenie pacjenta podczas leczenia substytucyjnego IgG, poprawić jakość życia pacjentów i przestrzeganie zasad leczenia, a więc i skuteczność terapii. Metoda fSCIG wychodzi naprzeciw oczekiwaniom pacjentów; nie tylko umożliwiając domowe infuzje co 28 dni, ale także dzięki temu, że krótszy jest czas podawania i mniejsza liczba wkłuć w porównaniu do konwencjonalnego SCIG (potencjalnie 12 w roku vs. 56). Metoda fSCIG w 2016 roku została wprowadzona do leczenia w Polsce w ramach programu lekowego. Wdrożeniu leku towarzyszyły początkowe obawy o bezpieczeństwo i tolerancję

hialuronidazy, wątpliwości czy wygoda aplikacji IgG co 28 dni, nie zmniejszy efektywności leczenia i czy nowy, dodatkowy krok w procedurze samodzielnego podania leku, aplikacja hialuronidazy, nie będzie trudny do opanowania dla pacjentów.

Rozszerzenia kluczowych badań klinicznych wykazały, że fSCIG jest skuteczną i bezpieczną opcją zarówno dla dorosłych, jak i dzieci z pierwotnym niedoborem przeciwciał. Jednak dane z rzeczywistych doświadczeń (RWE), zwłaszcza dotyczące praktycznych aspektów zmiany terapii ze SCIG lub IVIG na fSCIG, pozostawały ograniczone. Większość danych pochodziło z opisów przypadków, a w 2014 r. opublikowano tylko jedno badanie typu RWE, przeprowadzone w jednym ośrodku. Do badania włączono tylko 14 pacjentów, krótki był czas obserwacji (8 miesięcy). Ponadto ustalono sztywny schemat dawkowania fSCIG (co 3 tygodnie). Taki sam dla wszystkich pacjentów był również schemat podczas zamiany leczenia z konwencjonalnego SCIG lub IVIG na fSCIG, polegający na stopniowym zwiększaniu dawki fSCIG (tzw. rump-up). Schemat rump-up wymaga częstszych wizyt pacjenta w ośrodku prowadzącym leczenie. W przypadku aktywnych zawodowo pacjentów kolidowało to z ich obowiązkami zawodowymi i stanowiło przeszkodę dla rozpoczęcia leczenia substytucyjnego IgG w warunkach domowych.

W związku z tym zainicjowałam długoterminowe, retrospektywne, otwarte badanie obserwacyjne, aby przedstawić codzienne doświadczenia związane z leczeniem fSCIG u dorosłych pacjentów z IEL z dominującym niedoborem przeciwciał. W szczególności analizowałam przyczyny zmiany sposobu podawania leku, sposób zmiany oraz modyfikację dawkowania w codziennej praktyce klinicznej, uwzględniając oczekiwania pacjentów co do planowanej 4-tygodniowej aplikacji. W całym badaniu uwzględniono model wspólnego podejmowania decyzji przez pacjenta i zespół leczący.

Spośród 39 dorosłych pacjentów z niedoborem odporności humoralnej, którzy otrzymali fSCIG, 34 kontynuowało terapię pod koniec badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 (zakres, 3–24) miesięcy. Dwóch pacjentów nie było wcześniej leczonych IgG, 23 otrzymywało wcześniej IVIG, a 14 otrzymywało SCIG. W 25 przypadkach, po raz pierwszy, pominięto tryb schematycznego zwiększania dawki (ramp-up) w celu przejścia na leczenie fSCIG. Zamiast tego zastosowano nowe, alternatywne, indywidualizowane schematy dawkowania: (1) dwie dawki półmiesięczne podawane co dwa tygodnie w 14 przypadkach i (2) pełne dawki miesięczne podawane co 28 dni w 11 przypadkach. Tradycyjnie przyjęty tryb zwiększania dawki (tzw. ramp-up) zastosowano u sześciu chorych. Dzięki temu schemat indywidualizowano w zależności od potrzeb pacjenta. W trakcie obserwacji nie wystąpiły poważne zakażenia bakteryjne ani hospitalizacje z powodu powikłań IEL. Mediana minimalnego stężenia IgG na początku badania wyniosła 7,9 g/l (n = 38); 7,9 g/l (n = 32) w

6. miesiącu; 9,0 g/l (n = 30) w 12. miesiącu; 8,6 g/l (n = 22) w 18. miesiącu oraz 9,0 g/l (n = 11) w 24. miesiącu. Pod koniec badania 24 pacjentów (71%) otrzymywało fSCIG co cztery tygodnie, sześciu (18%) co 3 tygodnie, a czterech (12%) co dwa tygodnie.

Podsumowując, opublikowane badanie dostarczyło rzeczywistych dowodów na skuteczność kliniczną spersonalizowanego leczenia fSCIG. Po raz pierwszy wykazałam, że podczas zmiany leczenia z IVIG lub konwencjonalnego SCIG, częstotliwość i schemat dawkowania mogą być ustalane indywidualnie, z zachowaniem efektów medycznych leczenia i jednoczesnym zmniejszeniem obciążenia pacjentów.

Prezentowane rozwiązania miały innowacyjny charakter w Europie. Są inspiracją i praktyczną wskazówką dla immunologów klinicznych, których pacjenci rozpoczynają leczenie fSCIG.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania (rola wiodąca), prowadzeniu i zebraniu danych pacjentów ośrodka Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM-PIB), ujednoliceniu i analizie danych, interpretacji wyników, zebrania i analizy piśmiennictwa, napisania tekstu manuskryptu i korespondencji z redakcją

4.4.3 Patients with common variable immunodeficiency complicated by autoimmune phenomena have lymphopenia and reduced Treg, Th17, and NK cells. J. Clin. Med. 2021: Vol. 10, nr 15, Art. nr 3356, s. 1-16.

Większość pacjentów z wrodzonym niedoborem odporności humoralnej cierpi na nawracające infekcje, najczęściej dróg oddechowych; jednak IEI mogą się również manifestować jako paradoksalne zjawiska autoimmunizacyjne. Taki obraz kliniczny może występować aż u 70% dorosłych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności jak wykazałam w pracy omówionej w pkt 4.1.1. Powyższy fenotyp określa się jako złożony fenotyp CVID (CVID-C). Wiadomo jest, że pomimo efektywnej substytucji IgG, pacjenci z tym fenotypem mają zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu. Dotychczas brak jest markerów, które pozwoliłyby na predykcję przebiegu CVID, wystąpienia powikłań choroby oraz oceny rokowania. W związku z tym zainicjowałam badanie, którego celem było poszukiwanie markerów zjawisk autoimmunizacyjnych związanych z CVID z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badaniem objęto 33 osoby dorosłe z CVID podzielone na dwie grupy: (1) osoby z niezakaźnymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi (CVID-C [n = 24]) oraz (2) osoby z wyłącznie objawami infekcyjnymi (CVID-OI [n = 9]). Wykonane badania subpopulacji limfocytów krwi obwodowej u pacjentów z CVID porównano z wynikami badań pacjentów z układową chorobą autoimmunizacyjną - toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) (n = 17) oraz grupą kontrolną osób zdrowych (n = 20). Wszystkie próbki krwi

pobierano podczas rutynowych wizyt. Jeśli chorzy z CVID otrzymywali substytucyjne leczenie IgG próbki krwi pobierano przed dniem wlewu. Subpopulacje limfocytów określono za pomocą cytometrii przepływowej przy użyciu panelu przeciwciał monoklonalnych FACS Canto II BD (Becton Dickinson [BD] Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA). W pracy oceniono podstawowe subpopulacje limfocytów, subpopulacje komórek B, dojrzewanie komórek T CD4 i CD8, limfocyty Th17, limfocyty T regulatorowe (T reg) oraz regulatorowe komórki B (B reg).

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazałam, że limfopenia jest wspólną cechą pacjentów z CVID-C i SLE. Ponadto w grupie CVID-C najniższa była liczba komórek NK. Liczba komórek Th17 była znacząco obniżona w CVID-C i SLE. Liczba limfocytów T reg. była znacząco niższa u chorych z CVID-C i SLE, natomiast liczba limfocytów B reg. nie różniła się istotnie między żadnymi grupami. Liczba komórek B pamięci po przełączeniu klas była znacząco niższa u pacjentów z CVID-C i CVID-OI. Wreszcie u pacjentów z SLE znacząco wyższa była liczba plasmoblastów. Wśród subpopulacji limfocytów T pacjenci z CVID-C mieli niższą liczbę limfocytów T CD4+ dziewiczych oraz świeżych emigrantów z grasicy (RTE). Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników badań wykazałam, że obniżenie liczby komórek T reg., Th17 i NK charakteryzuje pacjentów z CVID z powikłaniami autoimmunizacyjnymi. Ponadto różnice w dojrzewaniu komórek B, w tym mała liczba komórek B pamięci IgD⁺CD27 pomaga w identyfikacji pacjentów z defektem odporności wśród chorych z objawami autoimmunizacji. Jest to istotną wskazówką diagnostyczną dla lekarzy innych specjalności, szczególnie reumatologów i hematologów, kiedy pomyśleć o IEI u pacjentów z cytopenią autoimmunizacyjną oraz uogólnioną, przewlekłą limfadenopatią i splenomegalią.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania (rola wiodąca), kwalifikacji i weryfikacji danych klinicznych pacjentów, zebraniu wyników badań laboratoryjnych pacjentów, ujednoliceniu i analizie danych, interpretacji wyników, zebrania i analizy piśmiennictwa, napisania tekstu manuskryptu i korespondencji z redakcją

4.4.4 From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. World J. Clin. Cases 2020: Vol. 8, nr 18, s. 3942-3955

Skrócenie czasu opóźnienia rozpoznania IEI jest dla mnie jednym z najważniejszych celów zawodowych. Praca włączona do cyklu osiągnięcia ilustruje moje zaangażowanie w zwiększenie świadomości na temat CVID wśród specjalistów różnych dziedzin oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i zastała zainspirowana własnymi doświadczeniami.

Przedstawiłam jakie objawy kliniczne, infekcyjne oraz zjawiska autoimmunizacyjne, a także wyniki badań laboratoryjnych mogą sugerować podejrzenie wrodzonego błędu odporności humoralnej u osoby dorosłej. Przedstawiłam podstawowe zasady prowadzenia terapii substytucyjnej immunoglobuliną poliklonalną Ig w CVID. Opisałam jak różne sposoby podawania IgG, dożylnie, podskórną i drogą podskórną wspomaganą hialuronidazą, pozwalają dostosować terapię do potrzeb i preferencji pacjentów. Wskazałam kierunki dalszych badań, które wykażą czy powikłań CVID można uniknąć dzięki wcześniejszej diagnozie, leczeniu i dokładnemu monitorowaniu, także w kontekście zwiększonego ryzyka rozwinienia nowotworu złośliwego. Wskazałam, że niezbędne są dalsze badania nad określeniem czynników predykcyjnych niekorzystnego rokowania. Wydaje się, że odpowiednie jest opracowanie protokołów dostosowanych do fenotypu klinicznego pacjenta. Najważniejszą kwestią jest wczesna identyfikacja i podejrzanych przypadków CVID również przez specjalistów innych dziedzin, w celu skrócenia czasu od wystąpienia pierwszych objawów do wdrożenia prawidłowego postępowania.

Mój udział w powstaniu publikacji, przygotowanej na zaproszenie wydawnictwa, polegał na opracowaniu koncepcji pracy (rola wiodąca), zebraniu i analizie piśmiennictwa, napisania całości manuskryptu i korespondencji z redakcją.

4.5 POTENCJALNE WYKORZYSTANIE WYNIKÓW PRAC

Wyniki opublikowanych prac znalazły zastosowanie praktyczne.

1. Wyniki pomogły zidentyfikować niezrealizowane potrzeby w podstawowej diagnostyce pacjentów dorosłych z pierwotnymi niedoborami przeciwciał w Polsce. Wskazały na konieczność poprawy dostępności specjalistycznych badań laboratoryjnych pozwalających na ocenę układu odpornościowego - badania subpopulacji limfocytów w cytometrii przepływowej oraz odpowiedzi poszczepiennej.
2. Wykazałam, że dominujący fenotyp kliniczny CVID to fenotyp złożony, w którym zwiększonej podatności na zakażenia towarzyszą autoimmunizacja, limfoproliferacja poliklonalna, enteropatia lub rozrost nowotworowy, co wskazuje na konieczność interdyscyplinarnej opieki nad pacjentami.
3. Obliczony czas opóźnienia rozpoznania wśród pacjentów dorosłych z pierwotnymi niedoborami przeciwciał, odbiegał od średnich europejskich (10 lat vs 5 lat). Wskazałam na konieczność działań edukacyjnych wśród lekarzy różnych specjalności szczególnie w zakresie chorób wewnętrznych.

4. Wykazałam, że utworzenie wyspecjalizowanych ośrodków dedykowanych pacjentom dorosłym z wrodzonymi niedoborami przeciwciał zwiększyło wykorzystanie różnych opcji terapeutycznych substytucji IgG w sposób dostosowany do potrzeb pacjenta.
5. Opracowany indywidualizowany sposób zamiany leczenia z IVIG lub konwencjonalnego SCIG na fSCIG może być bezpiecznie wykorzystany w codziennej praktyce.
6. Wyniki prac przyczyniły się do propagowania terapii domowej i jej powszechnego wdrożenia w Polsce. Obecnie wykorzystanie dostępnych sposobów substytucji IgG w Polsce jest porównywalne do wiodących ośrodków w Europie i na świecie.
7. Wyniki prac przyczyniają się do określenia potrzeb w zakresie funkcjonowania i tworzenia systemowej opieki dla pacjentów dorosłych z wrodzonymi błędami odporności.
8. Brak jest uniwersalnych predyktorów przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne znaczenie niskiej liczby komórek NK, które bada się podczas oceny podstawowych subpopulacji.
9. Współpraca wieloośrodkowa, którą zainicjowałam, zebrana baza pacjentów może stanowić podstawy tworzenia Polskiego Rejestru Pacjentów z wrodzonymi błędami odporności.

5 WYKAZ OPUBLIKOWANYCH ARTYKUŁÓW W CZASOPISMACH NAUKOWYCH (Z ZAZNACZENIEM POZYCJI NIEWYMIENIONYCH W PKT I.2)

Poniżej przedstawiam dorobek publikacyjny, który nie został ujęty w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe. Łącznie poza cyklem jestem autorem/współautorem 81 pełnotekstowych publikacji, które ukazały się w indeksowanych czasopismach medycznych w tym 38 prac oryginalnych, 9 prac kazuistycznych oraz 34 artykułów przeglądowych.

Dorobek prezentowany jest tematycznie, publikacje ułożone są w porządku chronologicznym. Podkreślone zostały prace, w których jestem pierwszym autorem lub współautorem na prawach pierwszego autora.

5.1 PRACE NAUKOWE POSZERZAJĄCE WIEDZĘ W ZAKRESIE PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

5.1.1 Omówienie kierunku badań: pierwotne i wtórne niedobory odporności

Immunologia kliniczna jest jedną z najmłodszych dziedzin medycyny. Wiedza na temat wrodzonych błędów odporności nadal jest ograniczona. Potrzebne są systemowe rozwiązania, które zapewnią dostęp do optymalnego leczenia i skrócą ścieżkę

diagnostyczną pacjentów. W związku z tym od początku mojej pracy w dziedzinie immunologii klinicznej aktywnie włączyłam się w działania Polskiej Grupy Roboczej ds. Niedoborów odporności, prowadzonej przez profesor Ewę Bernatowską i profesor Małgorzatę Pac (praca nr 2). Równocześnie zainicjowałam wraz z profesor Kariną Jahnz-Różyk działania aktywizujące środowisko immunologów zajmujących się pacjentami dorosłymi (praca nr 1), podkreślając znaczenie rejestrów i współpracy wieloośrodkowej (praca nr 3). Publikacja nr 1 miała szczególne znaczenie praktyczne dla codziennej pracy lekarzy zajmujących się dorosłymi z pierwotnymi niedoborami przeciwciał. Omówione w niej kryteria rozpoznania, zasady kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami pomogły płynnie wdrożyć dorosłych pacjentów z niedoborem przeciwciał do terapii w ramach Programu Leczenia Pierwotnych Niedoborów Odporności immunoglobuliną poliklonalną G. Poszerzyły wiedzę na temat opcji podawania immunoglobulin w tym leczenia preparatami podskórnymi w terapii domowej.

Jednocześnie, aby skrócić jak najbardziej czas opóźnienia rozpoznania u pacjentów z niedoborami odporności aktywnie dzieliłam się doświadczeniem klinicznym publikując opisy kazuistyczne. Mają one bezpośrednie znaczenie edukacyjne i wskazują schematy diagnostyczno-terapeutyczne, które trudno jest odnaleźć nawet w analizach prac wieloośrodkowych. Istotne w prezentowych przypadkach było pokreślenie znaczenia interdyscyplinarnego i jednocześnie spersonalizowanego podejścia do pacjenta (prace 4,5,6,7). W pracy nr 5 opisaliśmy 54-letniego mężczyznę z potwierdzonym łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą, który leczony był konwencjonalnymi i biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, cierpiał na ciężkie, nawracające infekcje dróg oddechowych. Dopiero zagrażające życiu zapalenie płuc podczas leczenia ustekinumabem stało się przyczyną skierowania pacjenta na konsultację immunologiczną. Okazało się, że pacjent ma istotną hipogammaglobulinemię. Wyzwaniem diagnostycznym była ocena czy jest to hipogammaglobulinemia pierwotna czy wtórna do dotychczasowego leczenia modyfikującego łuszczycowego zapalenia stawów. Dalsze badania potwierdziły rozpoznanie pospolitego zmiennego niedoboru odporności. Wprowadzenie terapii zastępczej immunoglobuliną G pozwoliło na bezpieczne i skuteczne leczenie łuszczycowego zapalenia stawów etanerceptem i metotreksatem. Prezentowany przypadek wskazywał, że pacjenci z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przyjmujący leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby i z hipogammaglobulinemią, powinni być oceniani pod kątem pierwotnych niedoborów odporności, niezależnie od wieku. Dzięki tej publikacji dermatolodzy i reumatolodzy otrzymali praktyczne wskazówki, kiedy i jak różnicować wtórny i pierwotny niedobór odporności humoralnej.

Praca nr 6 spotkała się ze szczególnym zainteresowaniem, ponieważ dotyczy rzadko ujmowanego w literaturze prowadzenia pacjentek z pierwotnymi niedoborami odporności w czasie ciąży. Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID) jest najczęściej występującym i klinicznie istotnym niedoborem przeciwciał pierwotnych. CVID, mimo że jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, często ujawnia się w trzeciej dekadzie życia, kiedy kobiety decydują się na macierzyństwo. Dożywotnia terapia zastępcza immunoglobulinami w przypadku pierwotnych niedoborów przeciwciał zapewnia skuteczną ochronę przed nawracającymi infekcjami. W ten sposób więcej pacjentów może prowadzić życie społeczne, zdobywać wykształcenie, zawierać związki małżeńskie i doświadczać rodzicielstwa. Kobiety z CVID uważają ciążę za normalną część ich życia. Ankieta internetowa przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych (USA) wykazała, że u kobiet z pierwotnymi niedoborami odporności częstość spontanicznej utraty ciąży w przypadku pierwszej i drugiej ciąży nie różniła się od ogólnej populacji USA. Aby uzyskać takie efekty, ważnym elementem jest zaplanowanie ciąży w czasie dobrej kontroli choroby podstawowej oraz kontynuacja leczenia substytucyjnego IgG.

Opisałam przypadek 31-letniej kobiety z CVID podczas jej pierwszej, nieplanowanej ciąży. W trakcie pierwszego trymestru ciąży u pacjentki, pomimo stosowania dużych dawek IVIG podawanych co 21 dni, nieoptymalna była kontrola zakażeń oraz niezadowalające stężenie IgG przed kolejnym podaniem immunoglobuliny G (poniżej 700 mg/dl), co stanowiło zagrożenie dla pacjentki i rozwijającego się płodu. Kolejnym problemem był brak obwodowego dostępu żylnego. Jednocześnie pacjentka nie wyrażała zgody na tradycyjne, cotygodniowe podawanie konwencjonalnej podskórnej immunoglobuliny (SCIG) w związku z tym konieczne było znalezienie innego sposobu podania.

Rozważając bilans korzyści i potencjalnych zagrożeń, wspólnie z pacjentką zdecydowałam się na podanie podskórne IgG poprzedzone podaniem hialuronidazy (fSCIG). Podskórne podawanie immunoglobulin wspomagane przez rekombinowaną hialuronidazę ludzką było nowym sposobem substytucji IgG i jako terapia z wyboru podczas ciąży została przedstawiona w piśmiennictwie światowym po raz pierwszy.

Terapia substytucyjna IgG była z powodzeniem kontynuowana w czasie ciąży po zmianie z IVIG na fSCIG. Częstość podań fSCIG utrzymano co 3-4 tygodnie, analogicznie do uprzednio prowadzonego leczenia IVIG. Leczenie było skuteczne, dobrze tolerowane przez pacjentkę, która kontynuowała je po porodzie. Podana dawka i harmonogram wlewów zapewniły wystarczające stężenie IgG dla noworodka.

Przedstawiony przypadek CVID ilustruje, że wybór sposobu podania immunoglobuliny musi być wspólną decyzją, uwzględniającą zarówno preferencje pacjentki, jak i potrzeby

medyczne, co jest szczególnie ważne w okresie ciąży. Ten przypadek jako pierwszy w opisanym w literaturze światowej sugerował, że fSClg może być opcją w czasie ciąży.

Efekty działania środowiska immunologów wykazaliśmy w pracy wieloosrodkowej, w której wraz z doktorem Marcinem Ziętkiewiczem współdzielę rolę pierwszego autora (praca nr 8). Wcześniej publikowane przez nas dane wskazywały na średni czas opóźnienia rozpoznania u polskich dorosłych pacjentów z CVID wynoszący średnio 10 lat. Celem niniejszego badania była analiza aktualnego opóźnienia diagnostycznego dorosłych pacjentów z CVID w Polsce. W tym celu zidentyfikowaliśmy pacjentów z czterech ośrodków immunologicznych wyspecjalizowanych w opiece nad dorosłymi pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów zebrano internetowej bazie danych. Zidentyfikowaliśmy 103 dorosłych pacjentów (K:M 44,7%:55,3%) z CVID. Mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 24 (0-66), 33 (4-70) w chwili rozpoznania i 37 (18-73) lat w momencie analizy. Mediana opóźnienia diagnostycznego dla całej badanej populacji wyniosła 6 (0-57) lat. Opóźnienie to było jednak większe u pacjentów z początkiem objawów przed 2000 r. niż po 1999 r. [15 (0-57) vs. 3 (0-19) lat; $p < 0,001$]. Porównując pacjentów (mediana ≤ 6 lat, $N = 53$) z krótkim czasem opóźnienia rozpoznania (SDD) i tych (mediana > 6 lat, $N = 50$) z długim (LDD), w grupie LDD stwierdziliśmy statystycznie znamienne wyższą częstość występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych przed rozpoznaniem (90,0 vs. 71,70%). W całym okresie obserwacji cytopenie (44,00 vs. 22,64%), zmiany ziarniniakowe (28,00 vs. 11,32%) oraz guzy łagodne (14,00 vs. 1,89%) występowały istotnie częściej w grupie LDD. Podsumowując, stwierdziliśmy istotne zmniejszenie mediany czasu opóźnienia diagnostycznego u polskich pacjentów z CVID z początkiem choroby w ciągu ostatnich dwóch dekad.

Aby dążyć do dalszego skrócenia czasu opóźnienia rozpoznania, zaangażowałam się w opracowanie protokołów diagnostyki i monitorowania pacjentów z IEI zainicjowane przez dr Katarzynę Napiórkowską-Baran (praca nr 13).

Jednym z najważniejszych powikłań u pacjentów z IEI jest nieodwracalne uszkodzenie dróg oddechowych, dlatego pacjenci wymagają powtarzanych badań obrazowych. W przeciwieństwie do tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), ultrasonografia płuc (LUS) nie naraża pacjentów na promieniowanie rentgenowskie ani środki kontrastowe i może być wykonywana nawet przy łóżku chorego. We współpracy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym przeprowadziliśmy ocenę zmian w płucach za pomocą jednoczesnej LUS i HRCT w grupie pacjentów z pierwotnym niedoborem przeciwciał (PAD) (praca nr 15) z dwóch ośrodków immunologicznych. Do badania włączono 29 dorosłych pacjentów (13 kobiet i 16 mężczyzn) z rozpoznaniem PAD zgodnie z kryteriami ESID (23

pospolity zmienny niedobór odporności, 2 agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, 2 niedobory podklas IgG i 2 nieokreślona hipogammaglobulinemia). Średni wiek wynosił $39,0 \pm 11,9$ lat. Średni czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów PAD do badania, wyniósł $15,4 \pm 10,1$ roku. Podczas wizyt w poradni wykonywano równolegle ultrasonografię płuc i tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości według ustalonego protokołu. W obu badaniach porównano zmiany chorobowe w tych samych 12 regionach: dla każdego płuca w części górnej, środkowej i dolnej, oddzielnie, z przodu i z tyłu. Łącznie w LUS opisano 435 zmian, podczas gdy w HRCT opisano 209 zmian. Częstość zmian w obszarach płuc była podobna w przypadku LUS i HRCT. W obu badaniach najczęściej zgłaszano zmiany w dolnych partiach płuc (LUS 60,9% vs. HRCT 55,5%), a najrzadziej w górnych partiach płuc (LUS 12,7% vs. HRCT 12,0%). Najczęściej opisywanymi zmianami były konsolidacje LUS (99; 22,8%) i zwłóknienie HRCT (74; 16,5%). Stwierdzono statystycznie istotną zależność w wykrywaniu zwłóknienia w 11 z 12 regionów ($\phi = 0,4-1,0$). Zanotowano maksymalne wartości współczynnika ϕ dla górnej części płuca lewego. W porównaniu z HRCT, LUS może być skuteczną alternatywą do oceny i monitorowania zmian w płucach u dorosłych pacjentów z PAD, zwłaszcza w przypadku zwłóknienia płuc.

W wyborze leczenia pacjentów z IEI wyzwaniem jest kwalifikacja pacjenta do transplantacji komórek macierzystych szpiku. Moment kwalifikacji do procedury jest szczególnie trudny u pacjentów dorosłych. Doświadczenia dotyczące prowadzonych przeze mnie pacjentów dorosłych z zespołem Nijmegen (NBS) zostały włączone do międzynarodowej, wieloośrodkowej pracy (publikacja nr 11).

Podczas pandemii COVID-19 zaangażowałam się w gromadzenie danych dotyczących przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV2 (praca nr 14), a także w spojrzenie na pandemię COVID 19 z perspektywy pacjentów z IEI (praca nr 12).

Perspektywa pacjenta i ocena jakości jego jakości życia, jako osoby z chorobą przewlekłą, są ważnym elementem współpracy z pacjentem. W pilotażowym badaniu (praca nr 16) zajęliśmy się aspektami dotychczas rzadko uwzględnianymi w opiece nad chorymi: badaniem jakości snu, częstości występowania zaburzeń snu i wyczerpania u dorosłych pacjentów z IEI. Dziewięćdziesięciu dwóch uczestników: 48 kobiet (52,2%) i 44 mężczyzn (47,8%) przebadano za pomocą Athens Insomnia Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Fatigue Severity Scale oraz kwestionariusza dotyczącego ogólnego stanu zdrowia i danych demograficznych. Średni czas snu w grupie badanej wynosił $7,0 \pm 1,5$ godziny, a średnia latencja snu $41,2 \pm 53,1$ minuty. Dodatkowo 44,6% pacjentów ($n=41$) miało objawy bezsenności, a 44,6% ($n=42$) miało złą jakość snu. Mniej niż jedna czwarta ($n=22$; 23,9%)

pacjentów zgłosiła stosowanie środków nasennych; ponadto klinicznie istotne wyczerpanie (Fatigue) wystąpiło u 52,2% (n=48).

Konieczne są dalsze badania w celu określenia uwarunkowań złej jakości snu i subiektywnego poczucia wyczerpania w tej specyficznej grupie pacjentów.

Poza pracami dotyczącymi pacjentów z IEI, zaangażowałam się także w działania na rzecz poprawy diagnostyki i dostępu do leczenia pacjentów z wtórnymi niedoborami odporności (WNO). WNO są i będą narastającym problemem klinicznym, rozpoznawanym przez lekarzy różnych specjalności, niejednokrotnie jako konsekwencja stosowania celowanych terapii ingerujących w funkcję układu odpornościowego. Uczestniczyłam aktywnie w pracach interdyscyplinarnego panelu polskich ekspertów (praca nr 9, praca nr 10, w obu jestem autorem korespondencyjnym), Byłam odpowiedzialna za koordynację pracy ekspertów oraz przygotowanie manuskryptu. Celem było zwiększenie świadomości i wsparcie potrzeby badań przesiewowych zagrożonych populacji. Nie wszystkie i nie zawsze WNO wymagają terapii zastępczej immunoglobuliną G, ponieważ specyficzna odpowiedź przeciwciał może zostać zachowana. Co więcej, postępowanie w przypadku WNO różni się w zależności od kraju i różnych dyscyplin medycznych. W pracach przedstawiliśmy najczęstsze przyczyny i obraz kliniczny WNO z przewagą upośledzonej produkcji przeciwciał, wytyczne diagnostyczne dla pacjentów z grupy ryzyka, ze szczególnym uwzględnieniem roli szczepień ochronnych jako narzędzia leczniczego i diagnostycznego. Uwzględniona została specyfika i różnice polskiego systemu opieki zdrowotnej. Ostatecznie zasugerowano, aby w skład zespołów zarządzających leczeniem substytucyjnym IgG we WNO wchodził immunolog kliniczny doświadczony w leczeniu humoralnych niedoborów odporności.

Ze względu na rosnącą liczbę wskazań do leczenia i zapotrzebowanie na immunoglobuliny (IgG), racjonalne stosowania leczenia IgG staje się wyzwaniem. W związku z tym podjęłam się analizy zużycie IgG w Polsce na podstawie danych raportowanych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) (Praca nr 17). W pracy obliczono całkowite zużycie IgG oraz liczbę pacjentów zgłoszonych do NFZ w okresie od 1 stycznia 2016 do 31 grudnia 2020. Całkowite zużycie IgG w ciągu 5 lat wzrosło o 27,48%, zużycie IgG/1000 mieszkańców/rok wyniosło 23,13 g (2016) i 29,61 g (2020). W 2020 r. 35,5% IgG zastosowano w chorobach neurologicznych, 25% w pierwotnych niedoborach odporności (PNO), a 39,3% we wszystkich innych wskazaniach. W ciągu 5 lat w PNO zużyto 1 121 168,75 g IgG; stosowanie wzrosło o 72%, a liczba leczonych pacjentów wzrosła z 783 w 2016 r. do 1153 w 2020 r. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali podskórną terapię substytucyjną immunoglobulinami (SCIG) (IgRT) wzrósł do 78% (2020 r.). W ciągu 5 lat 1 783 534,81 g IgG wykorzystano w programach neurologicznych (+42,44%) oraz 2 327 513,88 g (+1,25%)

poza wskazaniami neurologicznymi i poza PNO. Roczne zużycie IgG zmniejszyło się w anesteziologii i intensywnej terapii dorosłych (-46%), chorobach wewnętrznych (-55%), pneumonologii (-50%), pediatricznej immunologii klinicznej (-50%) oraz ginekologii i położnictwie (-48%) natomiast znacznie wzrosło w dermatologii (+178%), reumatologii (+103%) i transplantologii klinicznej (+82%). Ogółem zużycie IgG znacznie zwiększyło się w Polsce, głównie z powodu zastosowania leczenia substytucyjnego IgG w PNO. Podskórne podawanie IgG jest obecnie najpowszechniejszym sposobem podawania IgG u pacjentów z PNO, ale również w przypadku innych wskazań można spodziewać się zwiększenia zapotrzebowania na SCIG. Wdrożenie wytycznych klinicznych opartych na dowodach jest kluczem do ustalenia priorytetów i racjonalizacji stosowania IgG w celach immunomodulacji w chorobach autoimmunizacyjnych i w leczeniu substytucyjnym we wtórnych niedoborach odporności.

5.1.2 Prace ilustrujące omawiany kierunek badań: pierwotne i wtórne niedobory odporności

1. Więsik-Szewczyk E, Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A. Current treatment options with immunoglobulin G for adult patients with primary immunodeficiency disease in Poland. J. Health Policy Outcomes Res. 2014, nr 2, s. 42-49
2. Bernatowska E., Pac M., Jahnz-Różyk K., Więsik-Szewczyk E., Kucharczyk A. Polska Grupa Robocza ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności - działania na rzecz wzrostu wykrywalności pierwotnych niedoborów odporności oraz dostępności leczenia substytucyjnego preparatami gammaglobulin dla pacjentów z niedoborami przeciwciał - raport z września 2013 roku. Standardy Med. Pediat. 2014 : T. 12, nr 2, s. 197-204
3. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Kucharczyk A. The use of registries in primary immunodeficiencies: an example of rare diseases. J. Health Policy Outcomes Res. 2015 : nr 1, s. 109-114.
4. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Rutkowska E. Pospolity zmienny niedobór odporności - problem interdyscyplinarny. Opis przypadku. Alergol. Immunol. Współcz. 2016, nr 37, s. 29-33
5. Więsik-Szewczyk E., Kucharczyk A., Świerkocka K., Rutkowska E., Jahnz-Różyk K. Recurrent infections in a patient with psoriatic arthritis and hypogammaglobulinemia, treated with conventional and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs-a primary or secondary entity? Clin. Rheumatol. 2017 : Vol. 36, nr 7, s. 1677-1681
IF 2,141 MNiSW 20
6. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K. A case report of pregnancy in a patient with common variable immunodeficiency emphasizing the need for personalized immunoglobulin replacement. Medicine 2018 : Vol. 97, nr 44, Art. Nr e12804, s. 1-3

IF 1.870 MNiSW 35

7. Korzeniowska M., Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K. Opis przypadku chorego na przewlekłą białaczkę limfocytową i ciężkie zapalenie płuc - jak nie przeoczyć wtórnego niedoboru przeciwciał. *Alergol. Immunol. Współcz.* 2018, nr 41, s. 35-41.
8. Ziętkiewicz M., Więsik-Szewczyk E., Matyja-Bednarczyk A., Napiórkowska-Baran K., Zdrojewski Z., Jahnz-Różyk K. Shorter diagnostic delay in Polish adult patients with common variable immunodeficiency and symptom onset after 1999. *Front. Immunol.* 2020: Vol. 11, Art. Nr: 982, s. 1-7.

IF 7.561 MNiSW 140

9. Jahnz-Różyk K., Roliński J., Siedlar M., Jędrzejczak W., Sydor W., Tomaszewska A., Więsik-Szewczyk E. Secondary immunodeficiencies - do we need systemic solutions? *J. Health Policy Outcomes Res.* 2019, nr 1, s. 1-8.

MNiSW 20

10. Jahnz-Różyk K., Więsik-Szewczyk E., Roliński J., Siedlar M., Jędrzejczak W., Sydor W., Tomaszewska A. Secondary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: multidisciplinary perspectives of Polish experts. *Central Eur. J. Immunol.* 2020: T. 45, nr 3, s. 334-341

IF 2.085 MNiSW 40

11. Wolska-Kusnierz B., Pastorczak A., Fendler W., Wakulinska A., Dembowska-Baginska B., Heropolitanska-Pliszka E., Piatosa B., Pietrucha B., Kalwak K., Ussowicz M., Pieczonka A., Drabko K., Lejman M., Koltan S., Gozdzik J., Styczynski J., Fedorova A., Miakova N., Deripapa E., Kostyuchenko L., Krenova Z., Hlavackova E., Gennery A., Sykora K., Ghosh S., Albert M. H., Balashov D., Eapen M., Svec P., Seidel M. G., Kilic S. S., Tomaszewska A., Więsik-Szewczyk E., Kreins A., Greil J., Buechner J., Lund B., Gregorek H., Chrzanowska K., Mlynarski W. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clin. Cancer Res.* 2021 : Vol. 27, nr 2, s. 575-584.

IF 12.531 MNiSW 200

12. Napiórkowska-Baran K., Rosada T., Więsik-Szewczyk E., Ziętkiewicz M., Matyja-Bednarczyk A., Baranowska K., Alska E., Tykwińska M., Szykiewicz E., Zacniewski R., Grochowalska K., Bartuzi Z. A multicenter survey on the aspects of everyday life in adult patients with primary antibody deficiencies treated with immunoglobulin G replacement during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2021: Vol. 35, s. 1-8

IF 3.219 MNiSW 70

13. Napiórkowska-Baran K, Więsik-Szewczyk E, Ziętkiewicz M, Matyja-Bednarczyk A, Koltan S, Bąkowska-Kocik N, Rosada T, Baranowska K, Alska E, Tykwińska M,

Szynkiewicz E, Zacniewski R, Bartuzi Z. Protocols of Standard of Care for Adult Patients with Primary Antibody Deficiencies Will Improve Timing of Diagnosis, Survival, and Quality of Life. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2022 Aug 12;21(4):374-387.

IF 1.570 MNiSW 70

14. Kołtan S, Ziętkiewicz M, Grześk E, Becht R, Berdej-Szczot E, Cienkusz M, Ewertowska M, Heropolitańska-Pliszka E, Krysiak N, Lewandowicz-Uszyńska A, Mach-Tomalska M, Matyja-Bednarczyk A, Milchert M, Napiórkowska-Baran K, Pieniawska-Śmiech K, Pituch-Noworolska A, Renke J, Roliński J, Rywczak I, Stelmach-Góldyś A, Strach M, Suchanek H, Sulicka-Grodzicka J, Szczawińska-Popłonyk A, Tokarski S, Więsik-Szewczyk E, Wolska-Kuśnierz B, Zeman K, Pac M. COVID-19 in unvaccinated patients with inborn errors of immunity-polish experience. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:953700. doi: 10.3389/fimmu.2022.953700.

IF 8.786 MNiSW 140

15. Ziętkiewicz M, Buda N, Więsik-Szewczyk E, Piskunowicz M, Grzegowska D, Jahnz-Różyk K, Zdrojewski Z. Comparison of pulmonary lesions using lung ultrasound and high-resolution computed tomography in adult patients with primary humoral immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2022 Oct 25;13:1031258.

IF 8.786 MNiSW 140

16. Grochowalska K, Ziętkiewicz M, Więsik-Szewczyk E, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K, Nowicka-Sauer K, Hajduk A, Sołdacki D, Zdrojewski Z. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study. *Front Immunol.* 2023 Jan 13;13:1028890. doi: 10.3389/fimmu.2022.1028890.

IF 8.786 MNiSW 140

17. Więsik-Szewczyk, E.; Ziętkiewicz, M.; Radziwiłska-Muc, A.; Jahnz-Różyk, K. Increased Access to Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Primary Immunodeficiency in Poland Based on Clinical Usage Data of Immunoglobulin G over a 5-Year Period. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2431.

IF 4.964 MNiSW 140

5.2 PRACE NAUKOWE POSZERZAJĄCE WIEDZĘ NA TEMAT CHOROÓB I ZESPOŁÓW AUTOZAPALNYCH

5.2.1 Omówienie kierunku badań: choroby i zespoły autozapalne

Grupa chorób autozapalnych to jedna z najmłodszych kategorii klasyfikacyjnych wśród wrodzonych błędów odporności. Po raz pierwszy termin wprowadzono w 1999 roku, wraz z identyfikacją podłoża genetycznego zespołu związanego z mutacją dla receptora TNF alfa (zespół TRAPS). Zespoły autozapalne to zespoły kliniczne wywołane defektem nieswoistej (wrodzonej) odpowiedzi układu odpornościowego. Deregulacja odpowiedzi układu odpornościowego charakteryzuje się nawracającym lub ciągłym zapaleniem (podwyższone parametry zapalne) i brakiem początkowego udziału w patogenezie odpowiedzi nabytej (autoreaktywnych limfocytów T oraz autoprzeciwciał). Ze względu na uwarunkowania genetyczne zespoły autozapalne dzieli się na monogenowe i poligenowe. Do monogenowych chorób autozapalnych należą zespoły uwarunkowane mutacją spowodowaną zmianą pojedynczego nukleotydu; dziedziczą się one w sposób autosomalny dominujący lub autosomalny recesywny. Cztery klasyczne zespoły autozapalne, określane również jako zespoły gorączek nawrotowych to wspomniany już zespół TRAPS, zespoły zależne od mutacji w genie NLRP-3, niedobór kinazy mewalonowej (MKD) oraz rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF). Do grupy zespołów poligenowych włączono zespoły chorobowe charakteryzujące się objawami klinicznymi podobnymi jak choroby monogenowe, ale dla których nie zidentyfikowano mutacji odpowiedzialnej za wystąpienie objawów np. zespół PFAPA, zespół Schnitzler.

Choroby autozapalne należą do grupy schorzeń ultrarazadkich, czyli zgodnie z definicją występują w populacji europejskiej z częstością 1:50 000 lub mniejszą. Jednocześnie objawy kliniczne zespołów autozapalnych to objawy często występujące w codziennej praktyce. Choroba często przebiega w postaci zaostrzeń i samoistnych remisji, u części chorych przechodzi w postać przewlekłą, dlatego rozpoznanie zespołu autozapalnego to wyzwanie dla każdego klinicysty.

Wspólne cechy kliniczne chorób autozapalnych o ostrym przebiegu to: nawrotowe gorączki o niejasnej przyczynie, zmiany zapalne w obrębie tkanki łącznej z zajęciem błon surowiczych, narządu wzroku, układu ruchu, ośrodkowego układu nerwowego. Lokalizacja zmian, nasilenie jest różne, zależy od poszczególnych typów chorób autozapalnych oraz jest bardzo zmienna odobniczo. Objawom klinicznym zawsze towarzyszą podwyższone laboratoryjne wskaźniki zapalne. Powikłaniem odległym chorób autozapalnych jest amyloidoza AA, najczęściej zlokalizowana w nerkach. Nieleczone choroby autozapalne prowadzą do znacznego stopnia inwalidztwa i powikłań pod postacią: niskorosłości, deformacji stawów, ograniczenia rozwoju psychoruchowego, utraty słuchu, upośledzenia widzenia i przedwczesnego zgonu. Dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie

skutecznego leczenia. Od zdiagnozowania w naszym ośrodku pierwszego dorosłego pacjenta z zespołem NLRP-3 zależnym rozpoczęłam działania, których celem było zwiększenie świadomości na temat chorób autozapalnych w Polsce, poprawa dostępu do diagnostyki, szczególnie badań genetycznych i wdrożenia celowanego leczenia inhibitorem interleukiny 1. Problemy te przedstawione są w pracach nr 1,2,4,7,8. Jednocześnie dzielę się swoją wiedzą ekspercką w sposób jak najbardziej kliniczny i praktyczny, pokazując wyzwania w diagnostyce chorych dorosłych. W pracy nr 3 przedstawiłam zespół gorączki okresowej, aftowego zapalenia jamy ustnej, gardła i szyjnych węzłów chłonnych (PFAPA), który jest najczęstszą przyczyną okresowej gorączki u dzieci. Natomiast doniesienia dotyczące dorosłych pacjentów są nieliczne. U dorosłych obraz kliniczny jest bardziej zróżnicowany niż u dzieci, dlatego PFAPA może stanowić prawdziwe wyzwanie diagnostyczne. Dane dotyczące skuteczności leczenia są dostępne głównie dla dzieci, natomiast dla pacjentów dorosłych są ograniczone i sprzeczne. W opisanym przypadku PFAPA pierwsze objawy wystąpiły w dzieciństwie i utrzymywały się w wieku dorosłym, a opóźnienie diagnostyczne wyniosło 15 lat. Chora otrzymała profilaktyczną dawkę kolchicyny. Kolchicina pomogła opanować zaostrzenia i znacznie poprawiła jakość życia pacjentki. Okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, gardła i węzłów chłonnych u dorosłych jest chorobą rzadką, ale powinna być uwzględniona w diagnostyce różnicowej gorączki niewiadomego pochodzenia u dorosłych. W kolejnej pracy (praca nr 4) przedstawiłam trudną drogę do rozpoznania pierwszego opisanego w Polsce pacjenta z zespołem Schnitzler, z kolei o wczesnym początku (27 lat), gdy choroba typowo dotyczy osób w wieku 50 lat i starszych. Pacjent z przewlekłą pokrzywką w wywiadzie, u którego początkowo rozpoznano chorobę Still'a o początku w wieku dorosłym, otrzymał glikokortykoidy systemowe, metotreksat i tocilizumab - bez efektu. Pomimo długotrwałego leczenia skojarzonego cierpiał na przewlekłą pokrzywkę, stany podgorączkowe i bóle kości. Stwierdzono u niego wysokie markery stanu zapalnego, hipogammaglobulinemię, gammopatię monoklonalną IgM-łańcuchów lekkich kappa w surowicy oraz zwiększony wychwyt radioznacznika w scyntygrafii układu kostnego. W sekwencjonowaniu egzomowym nowej generacji nie znaleziono żadnych wariantów patologicznych dla monogenowych chorób autozapalnych. Badania te potwierdziły rozpoznanie zespołu Schnitzler, co jest wyjątkiem przed 50 rokiem życia. Postawienie prawidłowego rozpoznania uzasadniło decyzję o zmianie leczenia z tocilizumabu na leczenie inhibitorem interleukiny 1, anakinrę. Celowane leczenie blokerem interleukin 1 doprowadziło do uzyskania pełnej odpowiedzi klinicznej i normalizacji wskaźników stanu zapalnego.

Pacjenci z gorączką i przewlekłą pokrzywką w wywiadzie są rutynowo badani w kierunku gammopatii monoklonalnej w kontekście choroby nowotworowej, ale jeśli u chorego

występują objawy zapalne i podwyższone jest CRP, należy pomyśleć również o zespole autozapalnym. Zespół Schnitzler i choroba Still'a u dorosłych mają wspólne cechy, więc może to być przyczyną pomyłek diagnostycznych, których konsekwencją jest niewłaściwe leczenie. Potwierdziliśmy, że inhibitor interleukiny 1 powinien być lekiem pierwszego wyboru w zespole Schnitzler i w przedstawionym przypadku okazał się skuteczniejszy niż blokada interleukiny 6.

Kolejne prace, praca nr 6, w której jestem współautorem na prawach pierwszego autora oraz praca nr 21, ilustrują jak ważna jest współpraca interdyscyplinarna, czujność klinicysty, wiedza oraz umiejętności genetyka, współpraca ekspertów diagnostyki laboratoryjnej oraz biegłych w technologiach informatycznych. Każda z prac pozwoliła na identyfikację nowego wariantu genetycznego odpowiedzialnego za występowanie objawów choroby autozapalnej: w pracy nr 6 – zespołu TRAPS, w pracy nr 21- zespołu NLRP3-zależnego. Mutacje genu NLRP3 są przyczyną autosomalnych dominujących chorób autozapalnych (NLRP3-AID). Ostatnio stwierdzono, że utrata słuchu (HL) może być jedyną lub główną manifestacją NLRP3-AID. W badaniu przetestowano 110 autosomalnych dominujących rodzin HL z niestandardowym panelem 237 genów HL i zidentyfikowano jedną rodzinę mutację NLRP3 c.1872C> G, p.Ser624Arg. Badania funkcjonalne wykazały, że ten nowy wariant jest mutacją polegającą na wzmocnieniu funkcji, co prowadzi do zwiększonej aktywności kaspazy-1 i późniejszego nadmiernego wydzielania prozapalnej interleukiny-1 β . Ponowna analiza kliniczna osób dotkniętych chorobą, wraz z laboratoryjnymi dowodami zapalenia i patologicznym wzmocnieniem ślimaka na obrazach FLAIR-MRI, doprowadziła do rozpoznania atypowego NLRP3-AID, co umożliwiło pacjentom szybkie i skuteczne leczenie antagonistą receptora interleukiny-1.

W publikacji dotyczącej zespołu TRAPS (praca nr 6) przedstawiliśmy ścieżkę diagnostyczną 33-letniego mężczyzny z amyloidozą AA i jego dzieci, prowadzącą do rozpoznania monogenowego zespołu autozapalnego, potwierdzonego analizą genetyczną. Nowy wariant typu insercji w ramce odczytu w jednym allelu genu TNFRSF1A został znaleziony przez sekwencjonowanie całego egzomu i potwierdzony przez sekwencjonowanie Sangera, co pozwoliło na zdiagnozowanie TRAPS. Do oceny zmian strukturalnych wprowadzonych do cząsteczki TNFR1 przez insercję zastosowano modelowanie trójwymiarowe. Analiza modelu 3D wykazała, że akomodacja wstawki 4AA powoduje niewspółosiowość trzech mostków cysteinowych (zwłaszcza mostka C70-C96) w domenie zewnątrzkomórkowej, prowadząc do przypuszczalnie nieprawidłowo sfałdowanego i nieprawidłowo funkcjonującego TNFR1. Trzy córki pacjentki odziedziczyły ten sam wariant genu TNFRSF1A i prezentowały objawy TRAPS. Wczesna diagnoza, po której następuje odpowiednie postępowanie kliniczne, może zapobiec nieodwracalnym powikłaniom. Pacjent otrzymał leczenie inhibitorem interleukiny 1.

Dzięki nabytej praktyce klinicznej w kolejnym etapie przyjąłam zaproszenie do współpracy i tworzenia rejestrów międzynarodowych obejmujących pacjentów z niesklasyfikowanymi zespołami autozapalnymi (praca nr 12), chorobą Still'a (praca nr 13), nie-infekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej (praca nr 14) i rogówki (praca nr 15), zespołem PFAPA (praca nr 16), zespołem Schnitzler (praca nr 17), zespołem VEXAS (praca nr 18), zespołem Behçeta oraz monogenowymi zespołami autozapalnymi (praca nr 20).

5.2.2 Prace ilustrujące omawiany kierunek badań: choroby i zespoły autozapalne

1. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Kucharczyk A. Wybrane monogenowe zespoły autozapalne: patogeneza, obraz kliniczny i zasady leczenia. Alergol. Immunol. Współcz. 2016, nr 36, s. 7-17
MNiSW 3
2. Więsik-Szewczyk E. Amyloidozę AA - przyczyny, diagnostyka, opcje terapeutyczne. Hematologia 2018 : T. 9, nr 3, s. 173-180.
MNiSW 8
3. Więsik-Szewczyk E., Wolska-Kuśnierz B., Jahnz-Różyk K. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome persisting to adulthood - an example of a diagnostic and therapeutic challenge. Reumatologia 2019 : T. 57, nr 5, s. 292-296.
MNiSW 20
4. Milchert M., Makowska J., Brzezińska O., Brzosko M., Więsik-Szewczyk E. Monogenic autoinflammatory diseases in adults - a challenge to rheumatologic practice at the onset of the Polish national programme of interleukin 1 inhibitor treatment. Reumatologia 2019 : T. 57, nr 6, s. 326-335
MNiSW 20
5. Więsik-Szewczyk E., Felis-Giemza A., Dziuk M., Jahnz-Różyk K. Schnitzler Syndrome in a 27-year-old man: diagnostic and therapeutic dilemma in adult auto-inflammatory syndromes. A case report and literature review. Int. J. Gen. Med. 2020 Vol. 13, s. 713-71
IF 2.466 MNiSW 70
6. Zegarska J., Więsik-Szewczyk E., Hryniewiecka E., Wolska-Kuśnierz B., Soldacki D., Kacprzak M., Sobczynska-Tomaszewska A., Czerska K., Siedlecki P., Jahnz-Różyk K., Bernatowska E., Zagózdzon R., Paczek L. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with a new pathogenic variant in TNFRSF1A gene in a family of the adult male with renal AA amyloidosis-diagnostic and therapeutic challenge for clinicians. J. Clin. Med. 2021 : Vol. 10, nr 3, Art. nr 465, s. 1-10.

IF 4.241 MNiSW 140

7. Więsik-Szewczyk E. Interleukin 1 inhibitors in monogenic autoinflammatory diseases - one size does not fit all. Reumatologia. 2021;59(6):353-355. doi: 10.5114/reum.2021.112348. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35079177; PMCID: PMC8768034.

MNiSW 70

8. Wolska-Kuśnierz B, Więsik-Szewczyk E. Recognition, and treatment of autoinflammatory diseases in Poland - where are we in 2021? Journal of Health Policy and Outcomes Research 2021, nr 2, s. 1-9,

MNiSW 20

9. Gaggiano C., Rigante D., Hernandez-Rodriguez J., Vitale A., Tarsia M., Soriano A., Lopalco G., Lannone F., Jaber M. A., Giacomelli R., Więsik-Szewczyk E., Cattalini M., Frassi M., Piga M., Ragab G., Sota J., Zunica F., Floris A., Sabato V., Hegazy M. T., Araujo O., Pelegrin L., Fabbiani A., Renieri Alessandra, Grosso S., Fabiani C., Frediani B., Cantarini L. Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: a multicenter observational study from the AIDA Network. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2021 : Vol. 13, s. 1-11.

IF 3.625 MNiSW 140

10. Sota J., Rigante D., Cimaz R., Cattalini M., Frassi M., Manna R., Sicignano L. L., Verrecchia E., Aragona E., Maggio M. C., Lopalco G., Emmi G., Parronchi P., Cauli A., Więsik-Szewczyk E., Hernández-Rodríguez J., Gaggiano C., Tarsia M., Mourabi M., Ragab G., Vitale A., Fabiani C., Frediani B., Lamacchia V., Renieri A., Luca C. Drug survival of anakinra and canakinumab in monogenic autoinflammatory diseases: observational study from the International AIDA Registry. Rheumatology 2021 : Vol.60, nr 12, s.5705-5712.

IF 7.580 MNiSW 140

11. Tobór-Świątek E., Sykut-Cegielska J., Bik-Multanowski M., Walczak M., Rokicki D., Kałużny Ł., Wierzba J., Pac M., Jahnz-Różyk K., Więsik-Szewczyk E., Kieć-Wilk B. COVID-19 Pandemic and patients with rare inherited metabolic disorders and rare autoinflammatory diseases-organizational challenges from the point of view of healthcare providers. J. Clin. Med. 2021 : Vol. 10, nr 21, Art. nr 4862, s. 1-16

IF 4.964 MNiSW 140

12. Della Casa F, Vitale A, Lopalco G, Ruscitti P, Ciccio F, Emmi G, Cattalini M, Wiesik-Szewczyk E, Maggio MC, Ogunjimi B, Sfrikakis PP, Tufan A, Al-Mayouf SM, Del Giudice E, Aragona E, La Torre F, Sota J, Colella S, Di Cola I, Iacono D, Mattioli I, Jahnz-Różyk

K, Joos R, Laskari K, Gaggiano C, Abbruzzese A, Cipriani P, Rozza G, AlSaleem A, Yildirim D, Tarsia M, Ragab G, Ricci F, Cardinale F, Korzeniowska M, Frassi M, Caggiano V, Saad MA, Pereira RM, Berlingiero V, Gentileschi S, Guerriero S, Giani T, Gelardi V, Iannone F, Giardini HAM, Almaghlouth IA, Kardas RC, Ait-Idir D, Frediani B, Balistreri A, Fabiani C, Rigante D, Cantarini L. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients With Undifferentiated Systemic AutoInflammatory Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 10;9:908501. doi: 10.3389/fmed.2022.908501.

IF 5.058 MNiSW 70

13. Vitale A, Della Casa F, Lopalco G, Pereira RM, Ruscitti P, Giacomelli R, Ragab G, La Torre F, Bartoloni E, Del Giudice E, Lomater C, Emmi G, Govoni M, Maggio MC, Maier A, Makowska J, Ogunjimi B, Sfrikakis PP, Sfriso P, Gaggiano C, Iannone F, Dagostin MA, Di Cola I, Navarini L, Ahmed Mahmoud AA, Cardinale F, Riccucci I, Paroli MP, Marucco EM, Mattioli I, Sota J, Abbruzzese A, Antonelli IPB, Cipriani P, Tufan A, Fabiani C, Ramadan MM, Cattalini M, Kardas RC, Sebastiani GD, Giardini HAM, Hernández-Rodríguez J, Mastroianni V, Więsik-Szewczyk E, Frassi M, Caggiano V, Telesca S, Giordano HF, Guadalupi E, Giani T, Renieri A, Colella S, Cataldi G, Gentile M, Fabbiani A, Al-Maghlouth IA, Frediani B, Balistreri A, Rigante D, Cantarini L. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients With Still's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 7;9:878797. doi: 10.3389/fmed.2022.878797. PMID: 35463015; PMCID: PMC9021753.

IF 5.058 MNiSW 70

14. Casa FD, Vitale A, Guerriero S, Sota J, Cimaz R, Ragab G, Ruscitti P, Pereira RMR, Minoia F, Del Giudice E, Emmi G, Lomater C, Monti S, Canofari C, Gaggiano C, Alessio G, Misericocchi E, Conforti A, Dagostin MA, Mapelli C, Paroli MP, Parretti V, Albano V, Favale R, Marelli L, Hegazy MT, Cipriani P, Antonelli IPB, Caggiano V, Aragona E, Laymouna AH, Tosi GM, Tarsia M, Cattalini M, La Torre F, Lopalco G, Więsik-Szewczyk E, Frassi M, Gentileschi S, Giordano HF, Frediani B, Shinjo SK, Rigante D, Sfrikakis PP, Balistreri A, Hussein MA, Amin RH, Cantarini L, Fabiani C; Autoinflammatory Diseases Alliance (AIDA) Network. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients with Non-Infectious Uveitis. *Ophthalmol Ther*. 2022 Apr;11(2):899-911. doi: 10.1007/s40123-022-00459-1.

IF 4.927 MNiSW 100

15. Della Casa F, Vitale A, Pereira RM, Guerriero S, Ragab G, Lopalco G, Cattalini M, Mattioli I, Parronchi P, Paroli MP, Del Giudice E, Gaggiano C, Dagostin MA, Albano V, Soliman MM, Colella S, Nascimbeni G, Sota J, Antonelli IPB, Alessio G, Caggiano V, Tufan A, Amin RH, Tarsia M, Ghanema M, Iannone F, Ricci F, La Torre F, Więsik-

Szewczyk E, Conticini E, Gentileschi S, Dammacco R, Cimaz R, Frediani B, Abbruzzese A, Ruscitti P, Tosi GM, Giordano HF, Conforti A, Balistreri A, Rigante D, Cantarini L, Fabiani C. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients with Non-Infectious Scleritis. *Ophthalmol Ther*. 2022 Apr;11(2):887-897. doi: 10.1007/s40123-022-00466-2. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35092604; PMCID: PMC8927486.

IF 4.927 MNiSW 100

16. Della Casa F, Vitale A, Cattalini M, La Torre F, Capozio G, Del Giudice E, Maggio MC, Conti G, Alessio M, Ogunjimi B, Ragab G, Emmi G, Aragona E, Giani T, Lopalco G, Parronchi P, Shahram F, Verrecchia E, Ricci F, Cardinale F, Di Noi S, Nuzzolese R, Lubrano R, Patroniti S, Naddei R, Sabato V, Hussein MA, Dotta L, Mastroilli V, Gentileschi S, Tufan A, Caggiano V, Hegazy MT, Sota J, Almaghlouth IA, Ibrahim A, Więsik-Szewczyk E, Ozkiziltas B, Grosso S, Frassi M, Tarsia M, Pereira RMR, Taymour M, Gaggiano C, Colella S, Fabiani C, Morrone M, Ruscitti P, Frediani B, Spedicato V, Giardini HAM, Balistreri A, Rigante D, Cantarini L. Development and implementation of the AIDA International Registry for patients with Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis syndrome. *Front Pediatr*. 2022 Jul 22;10:930305. doi: 10.3389/fped.2022.930305.

IF 3.597 MNiSW 70

17. Sota J, Vitale A, Więsik-Szewczyk E, Frassi M, Lopalco G, Emmi G, Govoni M, de Paulis A, Marino A, Gidaro A, Monti S, Opris-Belinski D, Pereira RMR, Jahnz-Rózyk K, Gaggiano C, Crisafulli F, Iannone F, Mattioli I, Ruffilli F, Mormile I, Rybak K, Caggiano V, Airò P, Tufan A, Gentileschi S, Ragab G, Almaghlouth IA, Aboul-Fotouh Khalil A, Cattalini M, La Torre F, Tarsia M, Giardini HAM, Ali Saad M, Bocchia M, Caroni F, Giani T, Cinotti E, Ruscitti P, Rubegni P, Dagostin MA, Frediani B, Guler AA, Della Casa F, Maggio MC, Recke A, von Bubnoff D, Krause K, Balistreri A, Fabiani C, Rigante D, Cantarini L. Development and implementation of the AIDA international registry for patients with Schnitzler's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 18;9:931189. doi: 10.3389/fmed.2022.931189.

IF 5.058 MNiSW 70

18. Vitale A, Caggiano V, Della Casa F, Hernández-Rodríguez J, Frassi M, Monti S, Tufan A, Telesca S, Conticini E, Ragab G, Lopalco G, Almaghlouth I, Pereira RMR, Yildirim D, Cattalini M, Marino A, Giani T, La Torre F, Ruscitti P, Aragona E, Wiesik-Szewczyk E, Del Giudice E, Sfrikakis PP, Govoni M, Emmi G, Maggio MC, Giacomelli R, Ciccica F, Conti G, Ait-Idir D, Lomater C, Sabato V, Piga M, Sahin A, Opris-Belinski D, Ionescu R, Bartoloni E, Franceschini F, Parronchi P, de Paulis A, Espinosa G, Maier A, Sebastiani GD, Insalaco A, Shahram F, Sfriso P, Minoia F, Alessio M, Makowska J, Hatemi G,

Akkoç N, Li Gobbi F, Gidaro A, Olivieri AN, Al-Mayouf SM, Erten S, Gentileschi S, Vasi I, Tarsia M, Mahmoud AAA, Frediani B, Fares Alzahrani M, Laymouna AH, Ricci F, Cardinale F, Jahnz-Rózyk K, Tosi GM, Crisafulli F, Balistreri A, Dagostin MA, Ghanema M, Gaggiano C, Sota J, Di Cola I, Fabiani C, Giardini HAM, Renieri A, Fabbiani A, Carrer A, Bocchia M, Caroni F, Rigante D, Cantarini L. Development and Implementation of the AIDA International Registry for Patients With VEXAS Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 11;9:926500. doi: 10.3389/fmed.2022.926500.

IF 5.058 MNiSW 70

19. Vitale A, Della Casa F, Ragab G, Almaghlouth IA, Lopalco G, Pereira RM, Guerriero S, Govoni M, Sfrikakis PP, Giacomelli R, Ciccio F, Monti S, Ruscitti P, Piga M, Lomater C, Tufan A, Opris-Belinski D, Emmi G, Hernández-Rodríguez J, Şahin A, Sebastiani GD, Bartoloni E, Akkoç N, Gündüz ÖS, Cattalini M, Conti G, Hatemi G, Maier A, Parronchi P, Del Giudice E, Erten S, Insalaco A, Li Gobbi F, Maggio MC, Shahram F, Caggiano V, Hegazy MT, Asfina KN, Morrone M, Prado LL, Dammacco R, Ruffilli F, Arida A, Navarini L, Pantano I, Cavagna L, Conforti A, Cauli A, Marucco EM, Kucuk H, Ionescu R, Mattioli I, Espinosa G, Araújo O, Karkas B, Canofari C, Sota J, Laymouna AH, Bedaiwi AA, Colella S, Giardini HAM, Albano V, Lo Monaco A, Fragoulis GE, Kardas RC, Berlingiero V, Hussein MA, Ricci F, La Torre F, Rigante D, Więsik-Szewczyk E, Frassi M, Gentileschi S, Tosi GM, Dagostin MA, Mahmoud AAA, Tarsia M, Alessio G, Cimaz R, Giani T, Gaggiano C, Iannone F, Cipriani P, Mourabi M, Spedicato V, Barneschi S, Aragona E, Balistreri A, Frediani B, Fabiani C, Cantarini L; Autoinflammatory Diseases Alliance (AIDA) Network. Development and implementation of the AIDA International Registry for patients with Behçet's disease. *Intern Emerg Med*. 2022 Jul 14. doi: 10.1007/s11739-022-03038-1.

IF 5.472 MNiSW 70

20. Gaggiano C, Vitale A, Tufan A, Ragab G, Aragona E, Wiesik-Szewczyk E, Ait-Idir D, Conti G, Iezzi L, Maggio MC, Cattalini M, Torre F, Lopalco G, Verrecchia E, de Paulis A, Sahin A, Insalaco A, Sfrikakis PP, Marino A, Frassi M, Ogunjimi B, Opris-Belinski D, Parronchi P, Emmi G, Shahram F, Ciccio F, Piga M, Hernández-Rodríguez J, Pereira RMR, Alessio M, Naddei R, Olivieri AN, Giudice ED, Sfriso P, Ruscitti P, Gobbi FL, Kucuk H, Sota J, Hussein MA, Malizia G, Jahnz-Rózyk K, Sari-Hamidou R, Romeo M, Ricci F, Cardinale F, Iannone F, Casa FD, Natale MF, Laskari K, Giani T, Franceschini F, Sabato V, Yildirim D, Caggiano V, Hegazy MT, Marzo RD, Kucharczyk A, Khellaf G, Tarsia M, Almaghlouth IA, Laymouna AH, Mastroianni V, Dotta L, Benacquista L, Grosso S, Crisafulli F, Parretti V, Giordano HF, Mahmoud AAA, Nuzzolese R, Musso M, Chighizola CB, Gentileschi S, Morrone M, Cola ID, Spedicato V, Giardini HAM, Vasi I, Renieri A, Fabbiani A, Mencarelli MA, Frediani B, Balistreri A, Tosi GM, Fabiani C, Lidar

M, Rigante D, Cantarini L. The Autoinflammatory Diseases Alliance Registry of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 9;9:980679. doi: 10.3389/fmed.2022.980679. PMID: 36160138; PMCID: PMC9500177.

IF 5.058 MNiSW 70

21. Oziębło D, Leja ML, Jeznach A, Orzechowska M, Skirecki T, Wiśnik-Szewczyk E, Furmanek M, Bałdyga N, Skarżyński H, Ołdak M. Hearing Loss as the Main Clinical Presentation in *NLRP3*-Associated Autoinflammatory Disease. *Front Immunol*. 2022 May 26;13:904632. doi: 10.3389/fimmu.2022.904632. PMID: 35720340; PMCID: PMC9204589.

IF 8.786 MNiSW 140

22. La Torre F, Sota J, Insalaco A, Conti G, Del Giudice E, Lubrano R, Breda L, Maggio MC, Civino A, Mastroilli V, Loconte R, Natale MF, Celani C, Romeo M, Patroniti S, Gentile C, Vitale A, Caggiano V, Gaggiano C, Diomeda F, Cattalini M, Lopalco G, Emmi G, Parronchi P, Gentileschi S, Cardinale F, Aragona E, Shahram F, Marino A, Barone P, Moscheo C, Ozkiziltas B, Carubbi F, Alahmed O, Iezzi L, Ogunjimi B, Mauro A, Tarsia M, Mahmoud AAA, Giardini HAM, Sfrikakis PP, Laskari K, Wiśnik-Szewczyk E, Hernández-Rodríguez J, Frediani B, Gómez-Caverzaschi V, Tufan A, Almaghlouth IA, Balistreri A, Ragab G, Fabiani C, Cantarini L, Rigante D. Preliminary data revealing efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 (SSK12) in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study from the AIDA Network PFAPA syndrome registry. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 16;10:1105605. doi: 10.3389/fmed.2023.1105605. PMID: 36873863; PMCID: PMC9977796.

IF 5.058 MNiSW 70

5.3 CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE, SZCZEPZENIA PROFILAKTYCZNE W GRUPACH RYZYKA, LECZENIE BIOLOGICZNE

5.3.1 Omówienie kierunku badań: choroby autoimmunizacyjne

Układowe choroby tkanki łącznej są przykładem chorób autoimmunizacyjnych, które przebiegają z zajęciem wielu układów i narządów, stąd pacjenci wymagają opieki interdyscyplinarnej (Publikacja 8). W swojej pracy podkreślałam znaczenie leczenia immunosupresyjnego prowadzonego równolegle z monitorowaniem i leczeniem powikłań narządowo swoistych, których przykładem jest nadciśnienie płucne czy śródmiąższowa choroba płuc (publikacje nr 1,2,3) oraz znaczenie chorób współistniejących, w tym szczególnie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (publikacja nr 5). W 2020 roku zostałam zaproszona jako ekspertka do tworzenia europejskich rekomendacji dotyczących

leczenia choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej. Efekt wieloetapowej pracy ekspertów został opublikowany w Lancet Rheumatology (publikacja nr 10).

Kolejnym kierunkiem badawczym było poszukiwanie biomarkerów, które w codziennej praktyce mogłyby być użyteczne w diagnostyce różnicowej zmian narządowych. We współpracy z ośrodkiem neurologicznym Uniwersytetu Poznańskiego poszukiwaliśmy markerów różnicujących zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w chorobach demielinizacyjnych i w toczeniu rumieniowatym układowym (publikacja nr 9). Oceniliśmy także korelacje obrazu klinicznego toczenia rumieniowatego układowego z obecnością przeciwciał anti-P (publikacja nr 4). W badaniu dotyczącym pacjentów z zapaleniem wielo- i skórno-mięśniowym (publikacja nr 6) ocenialiśmy stężenie między innymi interleukiny 15, której zahamowanie może być potencjalnym celem w terapii pacjentów z idiopatycznym zapaleniem mięśni.

5.3.1.1 Prace ilustrujące kierunek badań: choroby autoimmunizacyjne

1. Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. Postępowanie z chorymi na twardzinę układową. Pol. Merkuriusz Lek. 2010 : T. 28, nr 167, s. 421-423
MNiSW 6
2. Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. Współczesny obraz kliniczny twardziny układowej. Pol. Merkuriusz Lek. 2010 : T. 28, nr 167, s. 416-420.
MNiSW 6
3. Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek - poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania. Reumatologia 2010 : Vol. 48, nr 5, s. 293-300.
MNiSW 5
4. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H., Więsik-Szewczyk E., Mielnik P., Ząbek J. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in patients with antiribosomal P protein antibodies. Pol. Arch. Med. Wewn. 2010 : T. 120, nr 3, s. 76-81.
MNiSW 9 Ministry of Science and Higher Education grant no. 2 P05B.
5. Swacha M., Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na toczeń rumieniowaty układowy - aspekty praktyczne. Reumatologia 2011 : Vol. 49, nr 6, s. 419-424
MNiSW 6
6. Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H., Więsik-Szewczyk E., Maśliński W., Olesińska M. Serum concentration of interleukin 15, interleukin 2 receptor and TNF receptor in

patients with polymyositis and dermatomyositis: correlation to disease activity.
Rheumatol. Int. 2012s : 32, s. 639-643.

The Ministry of Science and Higher Education, Republic of Poland. Grant
2P05B07628

IF 2.414 MNiSW 20

7. Rowińska-Osuch A., Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. Choroba Takayasu: jak oceniać aktywność zapalną? Reumatologia 2013 : Vol. 51, nr 2, s. 144-150
MNiSW 5
8. Więsik-Szewczyk Ewa, Kucharczyk Aleksandra, Jahnz-Różyk Karina. Obrzęk naczyńioruchowy w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Alergologia Współczesna . 2014, nr 32, s. 43-47
MNiSW 2
9. Jasiak-Zatońska M, Pietrzak A, Wyciszkievicz A, Więsik-Szewczyk E, Pawlak-Buś K, Leszczyński P, Kozubski W, Michalak S, Kalinowska-Łyszczarz A. Different blood-brain-barrier disruption profiles in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Neurol Neurochir Pol. 2022;56(3):246-255. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0013. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35118639.
IF 2.223 MNiSW 100
10. Hoffmann-Vold A. M., Maher T. M., Philpot E. E., Ashrafzadeh A., Barake R., Barsotti S., Bruni C., Carducci P., Carreira P. E., Castellví I., Del Galdo F., Distler J. H. W., Foeldvari I., Fraticelli P., George P. M., Griffiths B., Guillén-Del-Castillo A., Hamid Abdul M., Horváth R., Hughes M., Kreuter M., Moazedi-Fuerst F., Olas J., Paul S., Rotondo C., Rubio-Rivas M., Seferian A., Tomèik M., Uzunhan Y., Walker U. A., Więsik-Szewczyk E., Distler O. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. 2020 : Vol. 2, nr 2, s. e71-e83.
IF 8.136 MNiSW 20

5.3.2 Omówienie kierunku badań: leczenie biologiczne

Leczenie biologiczne stało się przełomem w terapii wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Wskazania do terapii w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste choroby zapalne jelit czy ciężka astma są niepodważalne i ujęte w międzynarodowych rekomendacjach. W swojej pracy uwagę poświęciłam tym wskazaniom, które pomimo postępu wiedzy medycznej były kontrowersyjne lub niejednoznaczne (publikacje 1,2,3,4). Przykładem trudnej drogi do sukcesu terapii biologicznej i konieczności

personalizacji terapii na podstawie objawów klinicznych i markerów patogenetycznych (np. wskaźnik interferonowy) jest toczeń rumieniowaty układowy (prace 1,2,4)

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest złożoną chorobą autoimmunizacyjną o nieznannej etiologii i ograniczonych dostępnych możliwościach terapeutycznych, frustrujących zarówno klinicystów, jak i pacjentów. Jednak ostatnie postępy w zrozumieniu mechanizmów choroby dały początek licznym badaniom dotyczącym specyficznych podejść do leczenia SLE. W przeglądzie piśmiennictwa (praca nr 1) omówiłam przesłanki dla nowych metod leczenia i wyniki pierwszych badań klinicznych. Skupiłam się na lekach które powodują deplecję limfocytów B (anty-CD20, anty-CD22), blokują cytokiny (TNF α , IL 6), hamują interakcję limfocytów B/T (CTLA-4Ig, anty-CD40L), a nawet mają odbudować fizjologiczną immunotolerancję. Chociaż wstępne wyniki wydawały się obiecujące, dwa randomizowane badania kliniczne z rytuksymabem (badanie EXPLORER i LUNAR) nie potwierdziły jego skuteczności. Przyczyny negatywnych wyników randomizowanych badań klinicznych wiązano z: zaprojektowaniem badania, sposobem kwalifikacji populacji badanej, ograniczeniami narzędzi do oceny skuteczności leczenia. Dzięki temu w kolejnych badaniach skupiono się na zajęciu określonych narządów, skojarzeniu leczenia celowanego z innymi środkami immunosupresyjnymi i nowej definicji punktów końcowych.

Kolejnym gorącym tematem w leczeniu biologicznym było wprowadzenie leków biopodobnych. Temu zagadnieniu poświęcone są publikacje 5,6,7. W 2014 roku i w 2019 roku uczestniczyłam aktywnie w pracach interdyscyplinarnego panelu polskich ekspertów (praca nr 5, praca nr 7 w obu jestem autorem korespondencyjnym), którego celem było przygotowanie stanowiska dotyczącego zasad stosowania i bezpieczeństwa leków biopodobnych w codziennej praktyce klinicznej. Byłam odpowiedzialna za koordynację pracy ekspertów oraz przygotowanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.

Wraz z dostępem do różnych terapii biologicznych w jednym wskazaniu ważne jest, aby leczenie szyć na miarę potrzeb pacjenta, uwzględniając choroby współistniejące (publikacja nr 8) oraz jak największe prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego (publikacja nr 9,10,11). Celem pracy nr 9, w której jestem autorem korespondencyjnym było znalezienie parametrów klinicznych związanych z trwałą odpowiedzią na omalizumab. Ta retrospektywna, rzeczywista, 4-letnia obserwacja została przeprowadzona w Polsce między marcem 2013 a majem 2019. Sukces omalizumabu oceniono na podstawie złożonych subiektywnych i obiektywnych kryteriów. Przeprowadzono proste/wielokrotne analizy regresji w celu poszukiwania predyktorów odpowiedzi na terapię omalizumabem. Wykazaliśmy, że terapia omalizumabem jest bardzo skuteczna, dobra odpowiedź na leczenie utrzymuje się po 4 latach od jego rozpoczęcia. Powodzenie terapii można przewidzieć na podstawie

wyjściowego FEV1% i poprawy klinicznej (na podstawie wyników ACQ-7 i miniAQLQ) w 16. tygodniu leczenia.

5.3.2.1 Prace ilustrujące kierunek badań: leczenie biologiczne

1. Więsik-Szewczyk E., Lacki J. K., Feleszko W., Olesińska M. Target therapies in systemic lupus erythematosus: current state of the art. Mini-Rev. Med. Chem. 2010 : Vol. 10, nr 10, s. 956-965
IF 2.622 MNiSW 32
2. Więsik-Szewczyk E., Olesińska M. B-cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: potential of rituximab. Biologics 2012 : Vol. 6, s. 347-354
MNiSW 4
3. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Kucharczyk A. Sarkoidoza a leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów - czy jest uzasadnione? Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med. 2014 : T. 20, nr 3, s. 111-116
MNiSW 5
4. Więsik-Szewczyk E. Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus - the clinical expectations and burdens. J. Health Policy Outcomes Res. 2014, nr 1, s. 46-51.
5. Jahnz-Różyk K., Więsik-Szewczyk E., Filipowicz-Sosnowska A., Gil J., Grieb P., Jędrzejczak W. W., Owczarek W., Płusa T., Rutkowska L., Rydzewska G., Szaflik J., Wysocki P., Łazicka-Gałęcka M. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące bezpieczeństwa leczenia przeciwciałami monoklonalnymi i białkami fuzyjnymi. Pol. Merkuriusz Lek. 2014 : T. 37, nr 217, s. 5-9
MNiSW 7
6. Wiland P., Batko B., Kucharz E. J., Samborski W., Świerkot J., Więsik-Szewczyk E., Feldman J. Biosimilar switching - current state of knowledge. Reumatologia 2018 : T. 56, nr 4, s. 234-242.
MNiSW 14
7. Jahnz-Różyk K., Brzosko M., Lech-Marańda E., Narbutt J., Owczarek W., Rękas M., Styczyński J., Różanowski P., Zagórowicz E., Zyś R., Więsik-Szewczyk E. The Polish expert group position statement on the safety of biological treatments with monoclonal antibodies and fusion proteins: an update. J. Health Policy Outcomes Res. 2019, nr 1, s. 9-15
MNiSW 20
8. Felis-Giemza A., Olesińska M., Świerkocka K., Więsik-Szewczyk E., Haładyj E. Treatment of rheumatic diseases and hepatitis B virus coinfection. Rheumatol. Int.

2015 : Vol. 35, nr 3, s. 385-392

IF 1.702 MNiSW 20

9. Kucharczyk A., Więsik-Szewczyk E., Poznańska A., Jahnz-Różyk K. Clinical determinants of successful omalizumab therapy in severe allergic asthma patients: 4-year-long, real-life observation. *J. Asthma and Allergy* 2020 : Vol. 13, s. 659-668
IF 4.258 MNiSW 100
10. Sota J, Vitale A, Lopalco G, Pereira RMR, Giordano HF, Antonelli IPB, Makowska J, Brzezińska O, Lewandowska-Polak A, Ruscitti P, Cipriani P, Cola ID, Govoni M, Ruffili F, Sfrikakis PP, Laskari K, Ragab G, Hussein MA, Gentileschi S, Gaggiano C, La Torre F, Maier A, Emmi G, Marino A, Ciccio F, Sfriso P, Maggio MC, Bartoloni E, Lomater C, Hegazy MT, Tektonidou M, Dagostin MA, Opinc A, Sebastiani GD, Giacomelli R, Giudice ED, Olivieri AN, Tufan A, Kardas RK, Nuzzolese R, Cardinale F, Więsik-Szewczyk E, Veronica P, Tarsia M, Iannone F, Della Casa F, Fabiani C, Frediani B, Balistreri A, Rigante D, Cantarini L. Efficacy and safety of tocilizumab in adult-onset Still's disease: Real-life experience from the international AIDA registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Dec;57:152089. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152089. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36063578.
IF 5.431 MNiSW 100
11. Vitale A, Caggiano V, Maggio MC, Lopalco G, Emmi G, Sota J, La Torre F, Ruscitti P, Bartoloni E, Conti G, Fabiani C, Mattioli I, Gaggiano C, Cardinale F, Dagna L, Campochiaro C, Giacomelli R, Balistreri A, Laskari K, Tufan A, Ragab G, Almaghlouth IA, Więsik-Szewczyk E, Pereira RM, Frediani B, Iannone F, Sfrikakis PP, Cantarini L. Canakinumab as first-line biological therapy in Still's disease and differences between the systemic and the chronic-articular courses: Real-life experience from the international AIDA registry. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 22;9:1071732. doi: 10.3389/fmed.2022.1071732. PMID: 36619631; PMCID: PMC9813488.
IF 5.058 MNiSW 70

5.3.3 Omówienie kierunku badań: szczepienia profilaktyczne w grupach ryzyka

Przez wiele lat pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi, leczeni immunosupresyjnie dyskwalifikowani byli ze szczepień profilaktycznych, pomimo, że zakażenia obok powikłań sercowo-naczyniowych stanowią najważniejszą przyczynę zgonów w tej grupie chorych. Obawy lekarzy dotyczyły ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej po szczepieniu i związane były z brakiem rzetelnych badań opublikowanych w literaturze światowej. W związku z tym zainicjowałam badanie (praca nr 1) w celu oceny skuteczności i

bezpieczeństwa szczepionki przeciw grypie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE). Badałam pacjentów z SLE i osoby zdrowe immunizowane inaktywowaną szczepionką przeciw grypie. Skuteczność mierzono przez porównanie odpowiedzi humoralnej na antygeny szczepionki między grupami. Bezpieczeństwo monitorowano za pomocą SLEDAI i markerów serologicznych. Pacjenci oceniani byli dniu szczepienia, w 4 i 12 tygodniu po szczepieniu. Badaniem objęto 62 pacjentów z SLE i 47 zdrowych osobników. W 4. tygodniu po szczepieniu miano przeciwciał przeciwko hemaglutyninie wzrosło w grupie pacjentów co najmniej 6,23-krotnie, w porównaniu z 11,90-krotnie w grupie kontrolnej ($P < 0,05$). Zakres współczynnika serokonwersji wynosił 53-56% wśród pacjentów i 72-85% wśród kontroli ($P < 0,05$ dla szczepów H1N1 i H3N2, NS dla szczepu typu B). Wskaźnik seroprotekcji mieścił się w zakresie od 62% do 73% i od 90% do 98% odpowiednio w grupie pacjentów i w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). W 12. tygodniu po szczepieniu miano przeciwciał było co najmniej 3,86-krotnie wyższe w grupie pacjentów i 7,65-krotnie w grupie kontrolnej. Zakres współczynnika serokonwersji wynosił 32-40% wśród pacjentów i 64-70% wśród kontroli, podczas gdy wskaźnik seroprotekcji wahał się odpowiednio między 43% a 50% i między 79% a 94% ($P < 0,005$ dla trzech szczepów). Zidentyfikowałam jedno ciężkie i sześć łagodnych do umiarkowanych zaostrzeń SLE do 12 tygodnia. Miana przeciwciał przeciwwądrowych i anty-dsDNA wzrosły do 4. tygodnia po immunizacji ($P < 0,05$). Odpowiedź poszczepienna była efektywna, choć słabsza u pacjentów z SLE w porównaniu ze zdrowymi osobnikami. Immunizacja nie zmieniła podstawowej aktywności choroby. Praca spotkała się z międzynarodowym uznaniem, jest cytowana w rekomendacjach EULAR dotyczących szczepień profilaktycznych.

Wiedzę na temat szczepień profilaktycznych staram się aktualizować (publikacja 2,3). Problem szczepień profilaktycznych podjęłam również w okresie pandemii COVID 19. Z mojej inicjatywy w badaniu wieloośrodkowym oceniliśmy zasięg szczepień przeciwko SARS-CoV-2 i postawę wobec szczepień u pacjentów z grup ryzyka, badając dorosłych z wrodzonymi błędami odporności, chorobami autozapalnymi oraz zapalnymi chorobami reumatologicznymi w trakcie terapii biologicznej. Badanie przeprowadzono od 20 września 2021 r. do 22 stycznia 2022 r., kiedy podstawowe szczepienia przeciw COVID-19 były dostępne dla wszystkich dorosłych w Polsce. Włączyliśmy 207 uczestników kolejno rekrutowanych z pięciu ośrodków referencyjnych (57% kobiet; mediana wieku: 42,6 [zakres: 18-76, odchylenie standardowe $\pm 14,70$] lat). Ogółem 55% ($n = 114$), 17% ($n = 36$) i 28% ($n = 57$) pacjentów miało odpowiednio pierwotne niedobory odporności, choroby autozapalne i choroby reumatologiczne. Spośród całej grupy 168 pacjentów (81%) zostało zaszczepionych, a 82% wyraziło chęć otrzymania dawki przypominającej. Pacjenci z chorobami autozapalnymi mieli najwyższy wskaźnik wyszczepienia (94,4%). Silne przekonanie, że była to słuszna decyzja (72%), obawa przed zachorowaniem na COVID-19

(38%) oraz opinie ekspertów (34%) wpłynęły na decyzję o szczepieniu. Wśród pacjentów nieszczepionych 33,3% miało wykształcenie podstawowe lub zawodowe ($p < 0,001$). Ponadto tylko 33% uważało, że grozi im ciężki przebieg COVID-19 ($p = 0,014$), a tylko 10% wierzyło w skuteczność szczepienia ($p < 0,001$). Pacjenci nieszczepieni wątpili również w bezpieczeństwo szczepionki ($p < 0,001$) i obawiali się zaostrzenia choroby po szczepieniu ($p < 0,001$). Połowa respondentów nieszczepionych zadeklarowała, że rozważy zmianę swojej decyzji. Podsumowując zasięg szczepień wśród pacjentów z niedoborami odporności był wyższy niż w ogólnej populacji Polski. Jednak wahający się pacjenci wątpili w bezpieczeństwo szczepionki, obawiali się zaostrzenia choroby po szczepieniu, mieli wykształcenie podstawowe lub zawodowe. Dlatego działania promujące szczepienia powinny podkreślać bezpieczeństwo osobiste i niskie ryzyko zaostrzenia choroby w wyniku szczepienia. Ponadto wszystkie dowody muszą być przekazywane w sposób przyjazny dla pacjenta.

5.3.3.1 Prace ilustrujące kierunek badań: szczepienia profilaktyczne w grupach ryzyka

1. Więsik-Szewczyk E., Romanowska M., Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H., Brydak L.B., Olesińska M., Ząbek J. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. Clin. Rheumatol. 2010 : Vol. 29, nr 6, s. 605-613
IF 1.687 MNiSW 20
2. Mikołuc B., Motkowski R., Zagórecka E., Piotrowska-Jastrzębska J., Jackowska T., Lewandowicz-Uszyńska A., Pac M., Pietrucha B., Wolska-Kuśnierz B., Heropolitańska-Pliszka E., Piotrowska-Deptka M. J., Bernatowska E., Jahnz-Różyk K., Więsik-Szewczyk E., Kucharczyk A. Proponowany standard zapobiegania zakażeniom bakteriami otoczkowymi u dzieci i osób dorosłych z brakiem i dysfunkcją śledziony. Standardy Med. Pediat. 2014 : T. 12, nr 2, s. 207-215.
MNiSW 4
3. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K. Autoimmunizacyjne układowe choroby tkanki łącznej a szczepienia ochronne. Postępy Hig. Med. Dośw. 2015 : T. 69, nr 6, s. 1530-1538.
IF 0.769 MNiSW 15
4. Więsik-Szewczyk E., Ziętkiewicz M., Będzichowska A., Napiórkowska-Baran K., Matyja-Bednarczyk A., Felis-Giemza A., Jahnz-Różyk K. Coronavirus disease 2019 vaccination uptake and hesitancy among Polish patients with inborn errors of immunity, autoinflammatory syndromes, and rheumatic diseases: A multicenter survey. Front Immunol. 2022 Oct 6;13:1010899. doi: 10.3389/fimmu.2022.1010899. PMID: 36275663;

5.4 WSPÓŁPRACA INTERDYSCYPLINARNA

Swoim doświadczeniem klinicznym, warsztatem naukowym, spersonalizowanym podejściem wspieram specjalistów innych dziedzin (prace 2,3). Stąd również inspiracja, aby zastosować badanie cytometrii przepływowej subpopulacji limfocytów u pacjentów z zakażeniem COVID 19 (praca nr 1). Ocena populacji leukocytów oraz dojrzewania zarówno limfocytów B, jak i T może mieć znaczenie w scharakteryzowaniu profilu immunologicznego pacjentów z COVID-19. Celem pracy była ocena dojrzewania limfocytów B i T u pacjentów z COVID-19 ze zmianami śródmiąższowymi na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej (COVID-19 zdjęcie rentgenowskie (+)), bez zmian na zdjęciu rentgenowskim (COVID-19 rentgenowskie (-)) i w zdrowej kontroli. Grupę badaną stanowiło 23 pacjentów podzielonych na dwie grupy: RTG COVID-19 (+) n = 14 i RTG COVID-19 (-) n = 9 oraz kontrolna n = 20. Zaobserwowaliśmy znacznie wyższy odsetek plazmoblastów i niższą liczbę limfocytów CD4+ u pacjentów ze zmianami radiologicznymi COVID-19 (+), u których niższy był odsetek efektorowych limfocytów T CD4+, dziewiczych limfocytów T CD8+ i wyższy odsetek komórek CD4+ pamięci centralnej i efektorowych limfocytów T CD8+ niż w grupie kontrolnej. Powyższe wyniki pokazały, że ocena wybranych subpopulacji limfocytów B i T może być pomocna w różnicowaniu pacjentów z różnym przebiegiem COVID-19.

1. Kwiecień I., Rutkowska E., Kłos K., Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Chciałowski A. Maturation of T and B lymphocytes in the assessment of the immune status in COVID-19 patients. *Cells* 2020 : Vol. 9, nr 12, Art. nr 2615, s. 1-16
IF 6.600 MNiSW 140
2. Zegadło A., Żabicka M., Różyk A., Więsik-Szewczyk E. A new outlook on the ability to accumulate an iodine contrast agent in solid lung tumors based on virtual monochromatic images in dual energy computed tomography (DECT): Analysis in two phases of contrast enhancement. *J. Clin. Med.* 2021 : Vol. 10, nr 9, Art. nr 1870, s. 1-17.
IF 4.241 MNiSW 140
3. Zegadło A, Różyk A, Żabicka M, Więsik-Szewczyk E, Maliborski A. Dual-energy computed tomography as a lower radiation dose alternative to perfusion computed tomography in tumor viability assessment. *Sci Rep.* 2023 Jan 4;13(1):120. doi: 10.1038/s41598-022-27221-8. PMID: 36599882; PMCID: PMC9812965.
IF 4.997 MNiSW 140

5.5 WYKAZ OPUBLIKOWANYCH ROZDZIAŁÓW

1. Kucharczyk A., **Więsik-Szewczyk E.** Astma z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne. W: Astma ciężka i trudna / Karina Jahnz-Różyk, Patrycja Grabowska-Krawiec, Bolesław Kalicki, Aleksandra Kucharczyk, Joanna Mazurek, Anna Radziwiłska-Muc, Ewa Więsik-Szewczyk. Warszawa : Wydawnictwo Pro Medicina Aleksandra Różyk, 2016. - s. 323-367
2. **Więsik-Szewczyk E.** Wybrane aspekty diagnostyki i leczenia chorób autozapalnych - co alergolog powinien wiedzieć. W: Nowoczesne terapie w alergologii i pneumonologii. Red. nauk.: Karina Jahnz-Różyk, Aleksandra Kucharczyk. Warszawa : PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021. - s. 101-120.
3. **Więsik-Szewczyk E.**, Amyloidoza AA. W: Diagnostyka i leczenie amyloidozy. Pod red. Krzysztofa Jamroziaka i Bartosza Puły. Gdańsk : Via Medica, 2022. - s. 142-154.
4. **Więsik-Szewczyk E.** Miopatie zapalne. W: Choroby nerwowo-mięśniowe. Red. nauk. Anna Kostera-Pruszczyk, Anna Potulska-Chromik. Warszawa : PZWL, 2023. - s. 203-232.

6 INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

6.1 ISTOTNA AKTYWNOŚĆ NAUKOWA REALIZOWANA W INSTYTUCIE REUMATOLOGII (OBECNIE NARODOWY INSTYTUT GERIATRII, REUMATOLOGII I REHABILITACJI)

Swoją pracę zawodową rozpocząłam w Klinice Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii (obecnie Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji). Od początku mojej pracy zaangażowałam się w działalność naukową. Istotnym aspektem mojej pracy naukowej podjętej w NIGRiR była problematyka szczepień profilaktycznych w chorobach autoimmunizacyjnych, która stanowiła przedmiot mojej pracy doktorskiej. Wynikiem mojej działalności naukowej były publikacje na temat szczepień profilaktycznych, których jestem pierwszym autorem i w których powstaniu odegrałam rolę wiodącą.

W tej jednostce naukowej uczestniczyłam również w projektach dotyczących leczenia biologicznego oraz diagnostyki, leczenia i postępowania u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej.

Poniżej wybrane prace ilustrujące moje zaangażowanie naukowe:

1. **Więsik E.** Znaczenie hormonów płciowych w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego i reumatoidalnego zapalenia stawów.
Reumatologia 1998 : T. 36, nr 4, s. 381-393.
2. **Więsik E.**, Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Miastenia z obecnością przeciwciał Jo-1. Reumatologia 1999 : T. 37, nr 4, s. 411-416.
3. **Więsik-Szewczyk E.**, Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Martwicze zapalenie tkanki tłuszczowej - postać uogólnioną, opis przypadku i strategii leczenia. Reumatologia 2003 : T. 41, nr 1, s. 74-79.
4. **Więsik-Szewczyk E.**, Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny A (preparat Sandimmun neoral) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów - doświadczenia własne. Reumatologia 2003 : T. 41, nr 3, s. 269-275.
5. Mielnik P., **Więsik-Szewczyk E.**, Chwalińska-Sadowska H. Różnorodność objawów początkowych u chorych z ziarniniakiem Wegenera. Pol. Merkuriusz Lek. 2004 : T. 17, nr 97, s. 13-15.
6. **Więsik-Szewczyk E.**, Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H. Różnorodność obrazu klinicznego zespołu Churga i Strauss. Obserwacje własne. Reumatologia 2004 : T. 42, nr 4, s. 536-544.
7. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H., Mielnik P., **Więsik-Szewczyk E.** Biologiczne terapie toczenia rumieniowatego układowego. Pol. Merkuriusz Lek. 2006 : T. 20, nr 117, s. 371-373.
8. Mielnik P., **Więsik-Szewczyk E.**, Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H., Ząbek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. Autoimmunity 2006 : Vol. 39, nr 3, s. 243-247
9. **Więsik-Szewczyk E.**, Łącki J. K., Chwalińska-Sadowska H. Czy powinniśmy szczepić chorych na toczeń rumieniowaty układowy? Pol. Merkuriusz Lek. 2007 : T. 23, nr 137, s. 395-398.
10. Olesińska M., **Więsik-Szewczyk E.**, Chwalińska-Sadowska H. Ocena aktywności toczenia rumieniowatego układowego w ciąży. Pol. Arch. Med. Wewn. 2007 : T. 117, nr 7, s. 312-316.
11. **Więsik-Szewczyk E.**, Romanowska M., Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H., Brydak L.B., Olesińska M., Ząbek J. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. Clin. Rheumatol. 2010 : Vol. 29, nr 6, s. 605-613

12. Mielnik P., Chwalińska-Sadowska H., **Więsik-Szewczyk E.**, Maśliński W., Olesińska M.
Serum concentration of interleukin 15, interleukin 2 receptor and TNF receptor in
patients with polymyositis and dermatomyositis: correlation to disease activity.
Rheumatol. Int. 2012 : Vol. 32, s. 639-643.

Z mojej inicjatywy Klinika Chorób Tkanki Łącznej rozpoczęła działanie w europejskim rejestrze chorych z twardziną układową (EUSTAR). Swoim zaangażowaniem wspierałam powstanie wymienionych poniżej publikacji:

1. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarnier I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-Ladner U; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27941129.
2. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742. Epub 2012 May 21. PMID: 22615460.

6.2 WSPÓŁPRACA Z OŚRODKAMI KLINICZNYMI

Podstawowym zakresem mojej aktywności są choroby rzadkie i ultrarzadkie, dlatego współpracę z innymi ośrodkami klinicznymi w Polsce i na świecie uważam za niezbędny aspekt mojej działalności klinicznej i naukowej. Moja współpraca zaowocowała nie tylko udziałem w konferencjach organizowanych przez różne instytucje naukowe, ale przede wszystkim przyczyniła się po powstania cennych wieloośrodkowych prac badawczych.

Dotychczas współpracowałam (i nadal współpracuję) z ośrodkami referencyjnymi dla pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w różnych częściach Polski:

- Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku
- II Katedrą Chorób Wewnętrznych (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków)

- Kliniką Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Współpracuję również z:

- Instytutem Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach
- Katedrą i Kliniką Neurologii, Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego
- Oddziałem Terapii Biologicznej, Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

Oprócz współpracy z ośrodkami klinicznymi ważna jest dla mnie współpraca z ośrodkami badawczymi z zakresu nauk podstawowych. W związku z tym odbyłam staż naukowy w Zakładzie Immunologii Translacyjnej i Eksperymentalnej Intensywnej Terapii CMKP kierowanym przez pana profesora Tomasza Skireckiego oraz współpracuję z Laboratorium Allergy Research Department Uniwersytetu Wiedeńskiego

6.3 UDZIAŁ W REJESTRACH MIĘDZYNARODOWYCH

Od wczesnych etapów jego utworzenia wspieram rozwój i wdrożenie międzynarodowego rejestru AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA), specjalnie przeznaczonego dla pacjentów z chorobami autozapalnymi. Jest to prowadzony przez klinicystów rejestr wdrożony w celu retrospektywnego i prospektywnego gromadzenia rzeczywistych danych. Rejestr jest oparty na narzędziu Research Electronic Data Capture (REDCap), które ma na celu gromadzenie znormalizowanych informacji. Zakres zbieranych danych aktualizuje się i zmienia się zgodnie z postępem wiedzy medycznej. W rejestrze gromadzone są zanonimizowane dane demograficzne pacjenta, wywiad, objawy kliniczne, czynniki wyzwalające/ryzyka wystąpienia choroby i jej zaostrzeń, wyniki badań laboratoryjnych, prowadzone leczenie, informacje o dostępie i wykorzystaniu zasobów opieki medycznej.

Ten międzynarodowy rejestr podzielony jest na rejestry dedykowane zdefiniowanym jednostkom chorobowym lub kategoriom chorób. Opisy poszczególnych rejestrów zostały przedstawione w odpowiednich publikacjach, których jestem współautorką i dotyczą zdefiniowanych monogenowych chorób autozapalnych, niesklasyfikowanych chorób autozapalnych, choroby Still'a, choroby Behceta, zespołu VEXAS, zespołu PFAPA, nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej, nieinfekcyjnego zapalenia rogówki (Publikacje zostały ujęte w rozdziale 5.2). W ramach sieci ekspertów AIDA zajmuję się również szkoleniem i jestem wykładownicą podczas międzynarodowych webinarów.

Ośrodek WIM-PIB w którym pracuję zgłosiłam do Europejskiego Rejestru Pierwotnych Niedoborów Odporności (ESID

Przez wiele lat brałam udział w pracach Europejskiego Rejestru Pacjentów z Twardziną Układową (EUSTAR).

PARAMETRY NAUKOMETRYCZNE DOROBKU PUBLIKACYJNEGO

Ogólna liczba publikacji pełnotekstowych punktowanych **81** : w tym przed doktoratem: **10**, po uzyskaniu stopnia doktora: **71**

Liczba punktów MNiSW/MEiN uzyskanych przed doktoratem: **50**, po uzyskaniu stopnia doktora: **4 059**, ogółem: 4 109

Liczba punktów Impact Factor (IF) uzyskanych przed doktoratem: **2.033**, po uzyskaniu stopnia doktora : **204.389**, ogółem: 206.422

Monografia naukowa: 1 , rozdziały w monografiach w języku polskim: 4

Streszczenia polskie: 2, zagraniczne: 19,

Prace popularno-naukowe: 4; publikacje w suplementach czasopism: 3

Parametry naukometryczne dorobku publikacyjnego z dn. 23.03.2023r.:

Łączna suma cytowań publikacji naukowych: **383**, w tym bez autocytowań – **357**

Informacja o posiadanym indeksie **Hirscha**; ***h*** – index: **8**

Źródło: Baza *Web of Science*™ *Core Collection of Science*; baza Expertus –Analiza bibliometryczna publikacji WIM: <http://www.bn.wim.mil.pl/new/bib/>

8 INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ I SZTUKĘ

8.1 UDZIAŁ W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH NIEKOMERCYJNYCH PROJEKTACH BADAWCZYCH

1. Nieinterwencyjne, wieloośrodkowe badania obserwacyjne prowadzone w polskich ośrodkach

General Physician PID accelerated diagnosis project (GepPard)

Funkcja: Główny badacz, badanie typu Collaborative Research (Takeda)

Celem projektu jest ocena strategii diagnostycznej wczesnego wykrywania Pierwotnych Niedoborów Odporności (PNO) u dorosłych Pacjentów.

W tym badaniu zostanie przetestowana skuteczność i użyteczność strategii diagnostycznej opartej na ocenie objawów klinicznych oraz poziomu CG (ang. calculated globulin; wyliczone stężenie globulin) ocenionych na poziomie lekarza pierwszego kontaktu. Pacjenci z podejrzeniem PNO (lista ostrzegawczych objawów klinicznych) i $CG \leq 18$ g/l będą dalej kierowani szybką ścieżką do immunologa w celu dalszej diagnostyki i potwierdzenia lub wykluczenia ostatecznej diagnozy.

Otwarcie badania 08.2022 rok

2. **Identyfikacja wybranych problemów diagnostyki, leczenia i monitorowania chorych dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności.**

Współpraca wielośrodkowa z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Poradnia Immunologii i Nadkrzepliwości Krwi, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kliniką Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

3. **Analiza heterogennego obrazu klinicznego i patogenezы defektu odpowiedzi humoralnej chorych dorosłych z fenotypem pospolitego zmiennego niedoboru odporności**

Współpraca z Allergy Research Department Uniwersytetu Wiedeńskiego

4. **Tworzenie rejestru, którego celem jest zebranie, kliniczna i statystyczna analiza przebiegu choroby i leczenia pacjentów z chorobami autozapalnymi monogenowymi i poligenowymi (AIDA).**

Współpraca z Uniwersytetem Medycznym w Sienie

8.2 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

Od wielu lat prowadzę działalność dydaktyczną dla lekarzy, pielęgniarek i pacjentów. Wygłosiłam 51 wykładów na zaproszenie. Brałam czynny udział w polskich i międzynarodowych konferencjach naukowych w formie wystąpień ustnych, streszczeń zjazdowych i sesji plakatowych.

8.2.1 Szkolenia dla lekarzy

Od 2001 roku prowadziłam wykłady dla lekarzy podczas kursów specjalizacyjnych organizowanych przez CMKP

- Mieszana układowa choroba tkanki łącznej, kurs CMKP „Zarys reumatologii-podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogeneza, diagnostyka i leczenie” Warszawa
- Zapalenia naczyń, Kurs CMKP wprowadzający "Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogeneza, diagnostyka i leczenie", Warszawa
- Gorączki nawrotowe i szczepienia profilaktyczne - zasady stosowania w chorobach reumatycznych, Kurs CMKP wprowadzający "Zarys reumatologii - podział chorób reumatycznych, epidemiologia, główne grupy chorób, patogeneza, diagnostyka i leczenie", Warszawa.
- Cięża u pacjentki z układową chorobą tkanki łącznej, Kurs doskonalący CMKP „Postępy w diagnostyce i leczeniu układowych chorób tkanki łącznej” Warszawa
- Szczepienia profilaktyczne u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi Kurs doskonalący CMKP „Postępy w diagnostyce i leczeniu układowych chorób tkanki łącznej” Warszawa
- Zapalenia naczyń, Kurs CMKP „Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób wewnętrznych” Warszawa
- Pierwotne niedobory odporności, Kurs "Wprowadzenie do specjalizacji w alergologii" Warszawa
- Zapalenie naczyń, Kurs CMKP "Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób płuc", Warszawa,
- Leki biologiczne: nadzieje i zagrożenia, Kurs "Wprowadzenie do specjalizacji w alergologii" Warszawa

8.2.2 Szkolenia dla pielęgniarek

W prowadzeniu pacjenta z pierwotnym niedoborem odporności humoralnej, który wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego immunoglobuliną poliklonalną, rola pielęgniarki immunologicznej jest kluczowa dla zapewnienia pacjentowi właściwej edukacji i bezpieczeństwa leczenia. Partnerską współpracę z zespołem pielęgniarskim uważam za jeden z najważniejszych elementów mojej pracy. W związku z tym staram się aktywnie uczestniczyć w inicjatywach, w których dzielimy się wiedzą i problemami.

W 2017 roku oraz w 2022 roku uczestniczyłam w Warsztatach dla pielęgniarek immunologicznych (Serock, 18-19.05.2017, Warszawa 17-18.09.2022)

Wygłosiłam wykłady:

- Nowa terapia immunoglobulinami w pytaniach i odpowiedziach
- Opieka nad ciężarną pacjentką PNO na terapii SCIG/fSCIG: współpraca pielęgniarki z lekarzem - dobre praktyki
- Przejście pacjenta z ośrodka pediatrycznego do ośrodka leczącego pacjentów dorosłych

8.2.3 Warsztaty praktyczne i konferencje dla lekarzy różnych specjalności dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z PNO

Od 2015 roku jestem współprzewodniczącą Komitetu Naukowego i twórcą autorskiego programu warsztatów dla lekarzy różnych specjalności związanych z immunologią; Young Immunologist Academy (YIA).

W ramach YIA spotykają się lekarze różnych specjalności (immunologii klinicznej, reumatologii, hematologii, neurologii, onkologii, chorób zakaźnych, dermatologii), których łączy pasja jaką jest immunologia kliniczna. Podczas spotkania uczestnicy mają okazję w przyjaznej atmosferze spotkać się ze światowej klasy specjalistami z Polski i zagranicy, aby czerpać od nich wiedzę i także nawiązać współpracę. Udział uczestników nie jest tylko bierny, ale prezentują oni również swoje przypadki kliniczne i realizowane projekty.

Jestem również wraz z profesorem Kariną Jahnz-Różyk przewodniczącą Komitetu Naukowego odbywającej się co roku od 2015 roku konferencji Immunologia Dorosłych. Jestem odpowiedzialna za merytoryczny nadzór nad konferencją. Konferencja na trwałe wpisała się w kalendarz wydarzeń immunologicznych w Polsce, cieszy się uznaniem środowiska medycznego a ze względu na unikatowy, interdyscyplinarny charakter przyciąga również specjalistów innych dziedzin.

8.3 DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

Od 2012 roku z profesorem Kariną Jahnz-Różyk pracowałam nad utworzeniem Ośrodka Immunologii Klinicznej dla osób dorosłych w Wojskowym Instytucie Medycznym Państwowym Instytucie Badawczym. Dzięki mojemu zaangażowaniu i aktywności ośrodek jest obecnie wiodącą jednostką w zakresie opieki dla dorosłych pacjentów z wrodzonymi błędami odporności oraz największym i referencyjnym ośrodkiem w Polsce zajmującym się dorosłymi z chorobami autozapalnymi, rozpoznawanym nie tylko w Polsce, ale i za granicą.

Oprócz bezpośredniej pracy z pacjentem za ważne uważam wprowadzenie i wspieranie rozwiązań systemowych w opiece zdrowotnej, dzięki którym zapewniona jest ciągłość leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi.

Uczestniczyłam w pracach:

- Zespołu Koordynującego ds. leczenia pierwotnych niedoborów odporności u osób dorosłych, jako wiceprzewodnicząca Zespołu

Uczestniczę w pracach:

- w Zespole Koordynującym ds. Chorób Ultrazadkowych, Sekcja Chorób Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego
- w Zespole Koordynującym Leczenia Rytuksymabem GPA oraz MPO, od 2021 roku jako wiceprzewodnicząca Zespołu

Brałam udział w działaniu na rzecz wprowadzenia i organizacji leczenia domowego u pacjentów dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności.

Aktywnie współpracuję z Konsultantką Krajową Immunologii Klinicznej, panią profesorem Sylwią Kołtan, wspieram inicjatywę tworzenia Polskiego Rejestru Chorych z Wrodzonymi Błędami Odporności.

Jestem członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej specjalizacji w dziedzinie immunologia kliniczna (akt powołania z dnia 20.02.2019).

8.4 UDZIAŁ W KONGRESACH NAUKOWYCH

8.4.1 Streszczenia Zjazdowe

1. P. Mielnik, E. Więsik-Szewczyk, H. Chwalinska-Sadowska. A value of initial symptoms in diagnosis and BVAS score in prognosis of Wegener granuloma FRI0026 (2003) Annual European Congress of Rheumatology
2. E. Więsik-Szewczyk, P. Mielnik, M. Olesinska, H. Chwalinska-Sadowska. Analysis of complications in the course of Wegener granulomatosis FRI0025 (2005) Annual European Congress of Rheumatology
3. M. Olesińska, E. Więsik-Szewczyk H. Chwalinska- Sadowska, J. Zabek: Anti-ribosomal p antibodies correlate with high activity of SLE THU0405 (2004) Annual European Congress of Rheumatology
4. M. Olesinska, , E. Wiesik-Szewczyk, P. Mielnik, M. Meissner, H. Chwalinska-Sadowska, J. Zabek, J.K. Lacki. Does the presence of anti-ribosomal p protein antibodies correlate with early onset of SLE? SAT0152 (2007) Citation: Ann Rheum Dis, volume 66, supplement II, year 2007, page 474 Annual European Congress of Rheumatology
5. E. Wiesik-Szewczyk, P. Mielnik, H. Chwalinska-Sadowska health-related quality of life of Polish patients with systemic lupus erythematosus AB0236 (2006 Ann Rheum Dis, volume 65, supplement II, year 2006, page 634, Annual European Congress of Rheumatology
6. P. Mielnik, E. Wiesik-Szewczyk, H. Chwalinska-Sadowska. Quality of life in patients with idiopathic inflammatory myositis. SAT0214 (2006) Ann Rheum Dis, volume 65, supplement II, year 2006, page 516 Annual European Congress of Rheumatology
7. P. Mielnik, E. Wiesik-Szewczyk, M. Olesinska, H. Chwalinska-Sadowska. Immunological abnormalities in patients with polymyositis and dermatomyositis. THU0489 (2005) Ann Rheum Dis, volume 64, supplement III, year 2005, page 255 Annual European Congress of Rheumatology
8. P. Mielnik, , E. Wiesik-Szewczyk, H. Chwalinska-Sadowska. Symptoms spectrum and prognosis in patients with the idiopathic inflammatory myopathy with sera positive for anti-jo1 antibody in comparison with patients without presence of the myositis associated autoantibodies. THU0452 (2004) Annual European Congress of Rheumatology
9. E. Wiesik-Szewczyk, P. Mielnik, M. Olesinska, H. Chwalinska-Sadowska. Value of prognostic factors in treatment strategy of Churg- Strauss syndrome. FRI0228 (2004) Annual European Congress of Rheumatology
10. E. Wiesik-Szewczyk, M. Romanowska, P. Mielnik, M. Olesinska, H. Chwalinska-Sadowska, L.B. Brydak, J. Zabek: Predictors of effective antigen-specific response for influenza vaccination in lupus patients. THU0274 (2009) Annals of the Rheumatic

- Diseases, volume 68, supplement 3, year 2009, page 263 Annual European Congress of Rheumatology
11. , E. Wiesik-Szewczyk, M. Romanowska, P. Mielnik, M. Olesinska, H. Chwalinska-Sadowska, L.B. Brydak, J. Zabek, B. Wojciechowska. Autoantibodies profile in SLE patients vaccinated against influenza: are there any safety concerns? Annals of the Rheumatic Diseases, volume 69, supplement 3, year 2010, page 575, Annual European Congress of Rheumatology
 12. Z. Czuszyńska, M. Meissner, K. Romanowska-Prochnicka, E. Wiesik-Szewczyk, M. Olesinska, Z. Zdrojewski Takayasu arteritis: retrospective study from two centers in poland AB1002 (2011) Annals of the Rheumatic Diseases, volume 70, supplement 3, year 2011, page 744 *Abstracts accepted for publication*) Annual European Congress of Rheumatology
 13. M. Olesinska, Z. Czuszyńska, A. Felis-Giemza, K. Walkiewicz-Pielaszek, A. Paradowska-Gorycka, L. Rutkowska-Sak, I. Szczypińska, E. Wiesik-Szewczyk, Z. Zdrojewski Physical disability in mixed connective tissue disease AB0820 (2012) Annals of the Rheumatic Diseases, volume 71, supplement 3, year 2012, page 685 *Abstracts accepted for publication* Annual European Congress of Rheumatology
 14. M. Olesinska, Z. Czuszyńska, A. Felis-Giemza, K. Walkiewicz-Pielaszek, E. Wiesik-Szewczyk, K. Wierzbą, A. Paradowska-Gorycka, L. Rutkowska-Sak, I. Szczypińska, J. Zabek, Z. Zdrojewski. Clinical course and nailfold capillaroscopy patterns of 69 patients with mixed connective tissue disease (MCTD). AB0819 (2012) Annals of the Rheumatic Diseases, volume 71, supplement 3, year 2012, page 685 *Abstracts accepted for publication* Annual European Congress of Rheumatology
 15. M. Olesinska, Z. Czuszyńska, A. Felis-Giemza, K. Walkiewicz-Pielaszek, A. Paradowska-Gorycka, L. Rutkowska-Sak, M. Marusak-Banacka, E. Wiesik-Szewczyk, Z. Zdrojewski. Analysis of organ damage in mixed connective tissue disease AB0821 (2012) Annals of the Rheumatic Diseases, volume 71, supplement 3, year 2012, page 685 *Abstracts accepted for publication* Annual European Congress of Rheumatology
 16. Wolska-Kuśnierz B., Rowczenio D.,Więsik-Szewczyk E, Bernatowska E. Atypical presentation of cryopyrinopathy in two family members - have we really caught disease-causing mutation? Journal of Clinical Immunology 2014 : Vol. 34, suppl. 2, s. S201
6th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies Prague, CZ, 2014.10.29-2014.11.01
 17. Więsik-Szewczyk E, Kucharczyk A, Jahnz-Różyk K, Bernatowska E. Lymphoma in adult patient with Nijmegen breakage syndrom (NBS) - the diagnostic challenges.

Journal of Clinical Immunology 2014 : Vol. 34, suppl. 2, s. S380

6th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies

Prague, CZ, 2014.10.29-2014.11.01

18. Więsik-Szewczyk Ewa, Jahnz-Różyk Karina, Gordon Marcin, Świerkocka K. Pospolity zmienny niedobór odporności u dorosłego chorego z łuszczycowym zapaleniem stawów. W: XXII Kongres Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Katowice, 3-5 września 2014 r.: streszczenia

Adres wydawniczy: [Katowice, 2014]

19. Więsik-Szewczyk E, Kucharczyk A, Jahnz-Różyk K, Bernatowska E. Primary immunodeficiency care for adults - first experiences from a new center. Journal of Clinical Immunology 2014 : Vol. 34, suppl. 2, s. S380-S381
6th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2014.10.29-2014.11.01

20. Więsik-Szewczyk E, Jahnz-Różyk K, Wolska B., Rowczenio D., Kucharczyk A, Swacha M.. Zespół autozapalny uwarunkowany mutacją genu dla kriopiryny w wieku dorosłym - prezentacja przypadku.

W: XXII Kongres Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Katowice, 3-5 września 2014 r.: streszczenia

Adres wydawniczy: [Katowice, 2014]

21. Ewa Więsik-Szewczyk, Dariusz Soldacki, Beata Woska-Kuśnierz, Marcin Milchert, Aleksandra Matyja-Bednarczyk, Violetta Opoka-Winiarska, Stanisław Niemczyk, Karina Jahnz-Różyk. Diagnostic delay and damage of Polish adult patients affected by hereditary autoinflammatory syndromes. AB1112 (2019) Ann Rheum Dis, volume 78, supplement 2, year 2019, page A2020 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4948
Annual European Congress of Rheumatology

8.4.2 Konferencje międzynarodowe: Referat lub wykład

1. **E. Więsik-Szewczyk**, M. Romanowska, P. Mielnik, M. Olesinska, L.B. Brydak, H. Chwalinska-Sadowska, J. Zabek. Antigen - specific antibody responses in lupus patients following influenza vaccination OP0023 EULAR, Barcelona 2007

2. **Więsik-Szewczyk E.**, NBS - fear of neoplasia, not easy to be proved, 12th ESID Prague Spring Meeting, Prague, 13-14.05.2013.

3. **Więsik-Szewczyk E.**, Fever of unknown origin - what should be the next step, 12th ESID Prague Spring Meeting, Prague, 13-14.05.2013.

4. **Więsik-Szewczyk E.** Inflammatory myopathies.

Warsaw Winter School of Neuromuscular Disorders, Warsaw, 01-02.12.2017.

5. **Więsik-Szewczyk E.**, Schnitzler Syndrome: a diagnostic conundrum.

AIDA International Seminars - Second Session, Siena, Italy, 15.09.2022.

6. **Więsik-Szewczyk E.**, Gastrointestinal involvement in patients with PID.

Simpozion Actualitati in Imunodeficientele Primare la Adulti, Bukareszt, Rumunia
18.11.2022.

8.4.3 Konferencje krajowe: Członek komitetu naukowego

1. Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.**, Płusa T., Rzepecki P., Kucharczyk A.

90 consulting, I Konferencja Immunologia Dorosłych 2015 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Jachranka, 13-14.03.2015.

2. Jahnz-Różyk K., Owczarek W., From S., Kucharczyk A., Paluchowska E., **Więsik-Szewczyk E.** Journal of Health Policy & Outcomes Research; Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne, II Konferencja Naukowa, organizowana pod honorowym patronatem Journal of Health Policy & Outcomes Research (JHPOR) oraz Polskiego Towarzystwa Farmakoeconomicznego "Rejestry Pacjentów - rola w systemie zdrowia, nowe trendy i nadzieje dla polskich pacjentów", Warszawa, 19.03.2015.

3. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting Young Immunologists Academy - II spotkanie, Pałac Ciekocinko, 02-03.10.2015.

Uwagi: Kierownik naukowy.

4. Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.**, Kucharczyk A. 90 consulting, III Konferencja Immunologia Dorosłych 2017 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 20-21.10.2017.

5. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting. Young Immunologists Academy, [b.m.], 29-30.09.2017.

Uwagi: Kierownik naukowy.

6. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting.

II Konferencja naukowo-szkoleniowa "Neurologia - problemy interdyscyplinarne", 03-04.03.2017.

7. Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting, IV Konferencja "Immunologia Dorosłych 2018 - pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 12-13.10.2018.

8. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting.

Young Immunologists Academy, [b.m.], 13-14.04.2018.

Uwagi: Kierownik naukowy.

9. Jahnz-Różyk K., Kucharczyk A., Mazurek J., **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting, Akademia Młodego Alergologa, Warszawa, 03-05.10.2019.

10. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting.

Young Immunologists Academy, Bukowiec (Pałac Polendo) ; Jelenia Góra (Pałac na Wodzie) 05-06.04.2019 ; 26-28.09.2019.

Uwagi: Kierownik naukowy.

11. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting.

Young Immunologists Academy, 26-28.11.2020 ; 18.12.2020 [on-line].

Uwagi: Kierownik naukowy.

12. Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.** Fundacja Promedicina. Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych 2021", Warszawa, 17-18.09.2021.

13. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting

Young Immunologists Academy, Żnin ; Olsztyn

Data konferencji: 15.01.2021 [on-line] ; 18-19.06.2021 ; 26-27.11.2021

Uwagi: Kierownik naukowy ; YIA - III Konferencja [on-line]

14. Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.** Fundacja Promedicina. VIII Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 23-24.09.2022.

15. **Więsik-Szewczyk E.** 90 Consulting

Young Immunologists Academy - XII spotkanie, Sulejów ; [bd.], 13-14.05.2022 ; 25-26.11.2022.

Uwagi: Kierownik naukowy

8.4.4 Konferencje krajowe: Referat lub plakat

1. **Więsik-Szewczyk E.**, Pierwotne zaburzenia odporności u dorosłych - przypadki kliniczne, Konferencja naukowo-szkoleniowa "Praktyczne aspekty nadwrażliwości na leki" - Uniwersytet Zdrowia Kobiety, Warszawa, 12-13.04.2013.

2. **Więsik-Szewczyk E.**, Jak rozpoznawać i leczyć pierwotne niedobory odporności u dorosłych, Sympozjum Naukowo-Szkoleniowe "Alergologia i Pulmonologia 2013 - standardy postępowania, najnowsze doniesienia", Warszawa, 23.03.2013.

3. **Więsik-Szewczyk E.**, Pospolity zmienny niedobór odporności: badania immunologiczne, obraz kliniczny, terapia substytucyjna - doświadczenia jednego ośrodka,

III Konferencja Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych niedoborów odporności, Warszawa, 24-25.10.2014.

4. **Więsik-Szewczyk E.**, Pierwotne niedobory odporności u dorosłych,

Symposium Naukowo-Szkoleniowe "Alergologia i Pulmonologia 2014 - standardy postępowania, najnowsze doniesienia", Warszawa, 12.04.2014.

5. **Więsik-Szewczyk E.**, Wybrane przypadki chorób immunologicznych dorosłych - doświadczenia własne,

Spotkanie naukowe nt. "Pierwotne niedobory odporności u dorosłych", Warszawa, 24.04.2014.

6. **Więsik-Szewczyk E.**, Choroby rzadkie - pierwotne niedobory odporności w rejestrach europejskich,

II Konferencja Naukowa, organizowana pod honorowym patronatem Journal of Health Policy & Outcomes Research (JHPOR) oraz Polskiego Towarzystwa Farmakoeconomicznego "Rejestry Pacjentów - rola w systemie zdrowia, nowe trendy i nadzieje dla polskich pacjentów", Warszawa, 19.03.2015.

7. **Więsik-Szewczyk E.**, Choroby autozapalne,

I Konferencja Immunologia Dorosłych 2015 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Jachranka, 13-14.03.2015.

8. **Więsik-Szewczyk E.**, Reumatologia w praktyce immunologa

I Konferencja Immunologia Dorosłych 2015 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Jachranka, 13-14.03.2015.

9. **Więsik-Szewczyk E.**, Pacjent PNO w pułapce diagnozy - koncepcja i założenia warsztatów, II Konferencja Immunologia Dorosłych 2016 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie"; Warsztaty "Labirynt: Pacjent w pułapce diagnozy PNO", Warszawa, 21-22.10.2016.

10. **Więsik-Szewczyk E.**, Wtórne niedobory odporności,

VIII Kongres Top Pulmonological Trends, Poznań, 01-03.12.2016.

11. **Więsik-Szewczyk E.**, Matyja-Bednarczyk A., Napiórkowska-Baran K., Przypadki pacjentów z PNO - prezentacja przypadków leczenia przewlekłego różnymi metodami,

III Konferencja Immunologia Dorosłych 2017 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 20-21.10.2017.

12. **Więsik-Szewczyk E.**, Zespoły autozapalne - od diagnostyki do leczenia,

IV Konferencja Naukowa organizowana pod patronatem międzynarodowego czasopisma Journal of Health Policy and Outcomes Research "Astma ciężka i choroby autoimmunologiczne od rozpoznania do rozwiązań systemowych", Warszawa, 23-24.03.2017.

13. **Więsik-Szewczyk E.**, Nowa terapia Ig w pytaniach i odpowiedziach,

Akademia Immunologii; Warsztaty dla pielęgniarek immunologicznych 2017, Serock, 18-19.05.2017.

14.**Więsik-Szewczyk E.**, Facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy - real - life experience in primary immunodeficiency (PID) adult patients - preliminary report,

XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej / 16th Congress of The Polish Society of Experimental and Clinical Immunology, Warszawa, 08-10.06.2017.

15.**Więsik-Szewczyk E.** Zapalenia mięśni - punkt widzenia reumatologa.

II Konferencja naukowo-szkoleniowa "Neurologia - problemy interdyscyplinarne", 03-04.03.2017.

16.**Więsik-Szewczyk E.** Toczeń rumieniowaty układowy: obraz kliniczny, podstawy immunopatofizjologii i diagnostyki - co neurolog wiedzieć powinien.

II Konferencja naukowo-szkoleniowa "Neurologia - problemy interdyscyplinarne", 03-04.03.2017.

17.**Więsik-Szewczyk E.**, Kalinowska-Łyszczarz A. Neurolupus: leczenie we współpracy reumatologa i neurologa - przypadki kliniczne.

II Konferencja naukowo-szkoleniowa "Neurologia - problemy interdyscyplinarne", 03-04.03.2017.

18.**Więsik-Szewczyk E.** Fibromialgia: reumatolog.

III Ogólnopolska Konferencja "Pułapki w neurologii", Zakopane, 17-18.11.2017.

19.**Więsik-Szewczyk E.**, Choroby autozapalne: konsekwencje odległe,

IV Konferencja "Immunologia Dorosłych 2018 - pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 12-13.10.2018.

20.**Więsik-Szewczyk E.**, Moje życie jest ruiną, a immunolog ostatnią deską ratunku?,

IV Konferencja "Immunologia Dorosłych 2018 - pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 12-13.10.2018.

21.**Więsik-Szewczyk E.** Case 3. Choroba Stilla czy zespół Schnitzlera - rozterki diagnostyczne i terapeutyczne.

Konferencja "Rzadkie choroby immunologiczne: odmiana przez przypadki", Kraków, 02-03.03.2018.

22.**Więsik-Szewczyk E.** Fibromialgia czy polimialgia.

Konferencja "III Warszawskie Dni Chorób Nerwowo-Mięśniowych", Warszawa, 25-26.05.2018.

23.**Więsik-Szewczyk E.**, Zespół hiper IgD - dylematy terapeutyczne w chorobie ultraradkiej,

II Konferencja "Rzadkie Choroby Immunologiczne - Odmiana Przez Przypadki", Kraków, 01-02.03.2019.

24. **Więsik-Szewczyk E.**, Wtórne niedobory odporności - problem nie tylko hematologa, Konferencja "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 18-19.10.2019.

25. **Więsik-Szewczyk E.**, Pierwotny niedobór odporności u dorosłych - typowe zakażenia, zmienny przebieg, opóźnienie rozpoznania - co mogę zmienić?,

XIII Kongres Top Medical Trends 2019, Poznań, 22-24.03.2019.

26. **Więsik-Szewczyk E.**, Leczenie substytucyjne IgG – terapia szyta na miarę?,

Konferencja "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 18-19.10.2019.

27. Kołtan S., **Więsik-Szewczyk E.**, Każde dziecko będzie dorosłym? - problem przekazania pacjenta pediatrycznego pod opiekę internistyczną,

Konferencja "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 18-19.10.2019.

28. **Więsik-Szewczyk E.**, Immunologia wieku dorosłego: wtórne niedobory odporności, pierwotne humoralne niedobory odporności, zespoły autozapalne,

Akademia Młodego Alergologa, Warszawa, 03-05.10.2019.

29. **Więsik-Szewczyk E.** Pacjent z zapaleniem mięśni.

Neurologia 2019 - XV Konferencja Szkoleniowa "Pułapki diagnostyczne. Zaburzenia gałkoruchowe", Kraków, 26-27.04.2019.

30. **Więsik-Szewczyk E.** Miopatie zapalne.

Konferencja "IV Warszawskie Dni Chorób Nerwowo-Mięśniowych: Od objawu do Leczenia", Warszawa, 15-16.03.2019.

31. **Więsik-Szewczyk E.** Wtórne niedobory odporności będące następstwem leczenia biologicznego. Pytania do eksperta.

Young Immunologists Academy, [b.m.], 26-28.11.2020.

32. **Więsik-Szewczyk E.** Case 13. Czy to na pewno kriopirynopatia? - seria przypadków.

Konferencja "Rzadkie Choroby Immunologiczne - odmiana przez przypadki", Kraków, 28-29.02.2020.

33. **Więsik-Szewczyk E.** Zajęcie układu nerwowego w przebiegu....

V Konferencja "Neurologia - problemy interdyscyplinarne", Łódź, 28-29.02.2020.

34. **Więsik-Szewczyk E.**, Autoinflammatory diseases in adults – own experience in treatment with interleukin 1 inhibitor,

XVIIth Congress of the Polish Society for Experimental and Clinical Immunology, Białystok, 27-29.05.2021.

35. **Więsik-Szewczyk E.**, Eder P. Przypadek 4. Współpraca immunologa z gastroenterologiem. Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych 2021", Warszawa, 17-18.09.2021.

36. **Więsik-Szewczyk E.**, Roliński J. Przypadek 2. Współpraca immunologa z hematologiem.
Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych 2021", Warszawa, 17-18.09.2021.
37. **Więsik-Szewczyk E.**, Aktualne rekomendacje w chorobach autozapalnych związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem inflammasomu i interferonu.
Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych 2021", Warszawa, 17-18.09.2021.
38. **Więsik-Szewczyk E.** Zastosowanie blokerów interleukiny pierwszej u dorosłych. Pytania do eksperta [on-line].
Young Immunologists Academy - III Konferencja, [on-line], 15.01.2021
Uwagi: Wykład sponsorowany przez Novartis
39. **Więsik-Szewczyk E.** Case 10. Monogenowy zespół autozapalny, który zaczyna się po 50-siątce: czy to w ogóle możliwe?
Konferencja on-line "Rzadkie Choroby Immunologiczne - odmiana przez przypadki, [on-line], 11-12.06.2021.
Uwagi: Panel 3. Sesja interaktywna
40. **Więsik-Szewczyk E.**, Zespół zapalny, czy nie - oto jest pytanie? - Przypadek 2.
V Konferencja Rzadkie Choroby Immunologiczne - Odmiana przez Przypadki, Kraków, 04-05.03.2022
41. **Więsik-Szewczyk E.**, Anakinra - przeszłość, teraźniejszość, przyszłość.
V Konferencja Rzadkie Choroby Immunologiczne - Odmiana przez Przypadki, Kraków 04-05.03.2022.
42. **Więsik-Szewczyk E.**, Wybrane zespoły deregulacji odpowiedzi immunologicznej przebiegającej z zajęciem płuc.
XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Warszawa, 05-08.05.2022.
43. **Więsik-Szewczyk E.**, W poszukiwaniu biomarkerów COVID.
Konferencja Post-ESID 2022 "Wybrane aspekty diagnostyki i leczenia niedoborów odporności w świetle doniesień z sympozjum Klinicznej Grupy Roboczej ESID 2021", Kraków, 27-28.05.2022
44. **Więsik-Szewczyk E.**, Opieka nad ciężarną pacjentką PNO na terapii SCIG/fSCIG: współpraca pielęgniarki z lekarzem - dobre praktyki.
Takeda Immunology Nurses Forum 2022 "Mądra Opieka na Całe Życie", Warszawa 16-17.09.2022.
45. **Więsik-Szewczyk E.**, Sesja 2. Wyzwania w codziennej praktyce lekarsko - pielęgniarskiej.

Takeda Immunology Nurses Forum 2022 "Mądra Opieka na Całe Życie", Warszawa, 16-17.09.2022.

46.**Więsik-Szewczyk E.**, AOSD - pospolity zmienny zespół autozapalny?

VIII Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 23-24.09.2022.

47.**Więsik-Szewczyk E.**, Zespół autozapalny u osoby dorosłej.

Konferencja Naukowa "Bydgoska Jesień Immunologiczna", Bydgoszcz, 05.11.2022.

48.**Więsik-Szewczyk E.**, Tomaszewska A.

Dylematy dotyczące przeszczepiania szpiku u osób dorosłych z IEL: punkt widzenia immunologa i transplantologa.

Konferencja Naukowa "Bydgoska Jesień Immunologiczna", Bydgoszcz, 05.11.2022.

49.**Więsik-Szewczyk E.** Mikrobiom i jego wpływ na błonę śluzową jam nosa.

XX Jubileuszowa Międzynarodowa Konferencja Rynologiczna Rhinoforum 2022, Warszawa, 02-03.12.2022.

50.**Więsik-Szewczyk E.** Zespoły autozapalne w praktyce otolaryngologa.

XX Jubileuszowa Międzynarodowa Konferencja Rynologiczna Rhinoforum 2022, Warszawa, 02-03.12.2022.

51.Napiórkowska-Baran K, **Więsik-Szewczyk E.** POLPIDA - co nowego w 2023 roku.

VI Konferencja "Rzadkie Choroby Immunologiczne Odmiana Przez Przypadki", Kraków, 03-04.03.2023.

52.**Więsik-Szewczyk E.** Zespół Schnitzler: wyzwania diagnostyczne i optymalizacja leczenia.

VI Konferencja "Rzadkie Choroby Immunologiczne Odmiana Przez Przypadki", Kraków 03-04.03.2023.

8.4.5 Przewodnictwo sesji

1.

Nitsch-Osuch A., **Więsik-Szewczyk E.**, Sesja 4, I Konferencja Immunologia Dorosłych 2015 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Jachranka, 13-14.03.2015.

2.

Więsik-Szewczyk E., Przypadek nr 1, 2, II Konferencja Immunologia Dorosłych 2016 "Pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie"; Warsztaty "Labirynt: Pacjent w pułapce diagnozy PNO", Warszawa, 21-22.10.2016.

3.

Jahnz-Różyk K., **Więsik-Szewczyk E.** Sesja 1. Drogi rozwoju leczenia substytucyjnego Ig w Polsce, Akademia Immunologii; Warsztaty dla pielęgniarek immunologicznych 2017, Serock, 18-19.05.2017.

4.

Zagożdżon R., **Więsik-Szewczyk E.** Sesja 4. Indywidualizacja terapii, IV Konferencja "Immunologia Dorosłych 2018 - pierwotne niedobory odporności i inne choroby rzadkie", Warszawa, 12-13.10.2018.

5.

Więsik-Szewczyk E., Debata nt. stanowiska polskiej grupy ekspertów w sprawie leków biologicznych i biopodobnych (uaktualnienie opinii z 2014), VI Konferencja Naukowa pod patronatem Journal of Health Policy and Outcomes Research "Gorące tematy w polityce zdrowotnej w Polsce", Warszawa, 12.04.2019.

6.

Paśnik J., **Więsik-Szewczyk E.**, Grata-Borkowska U., Sesja. Immunologia, XIII Kongres Top MedicalTrends 2019, Poznań, 22-24.03.2019.

7.

Więsik-Szewczyk E., Zagożdżon R., Sesja 5. Obecna i przyszła rola immunoglobulin w terapii, Konferencja "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 18-19.10.2019.

8.

Więsik-Szewczyk E., Sesja 2. Wyzwania w codziennej praktyce lekarsko - pielęgniarzkiej.

Takeda Immunology Nurses Forum 2022 "Mądra Opieka na Całe Życie", Warszawa, 16-17.09.2022.

9.

Więsik-**Szewczyk E.**, Sesja 8. Gra do jednej bramki - dialogi, rozterki i rady trenerów ekstraklasy. VIII Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 23-24.09.2022.

10.

Wolska-Kuśmierz B, **Więsik-Szewczyk E.** Sesja 2. Kociołek Autozapalny.

VI Konferencja "Rzadkie Choroby Immunologiczne Odmiana Przez Przypadki", Kraków,

8.5 CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

Jestem członkiem następujących Towarzystw:

- Polskie Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Doświadczalnej, Członek Zarządu Oddziału Warszawskiego
- European Society for Immunodeficiencies (ESID)
- Clinical Immunology Society (CIS)

8.6 RECENZJE W PUNKTOWANYCH CZASOPISMACH MEDYCZNYCH

Od 2022 roku jestem Redaktorem Recenzji czasopisma Frontiers in Immunology, sekcji Primary Immunodeficiency (IF 8,786).

Jestem również recenzentem indeksowanych czasopism medycznych:

1. Clinical Rheumatology (IF 2,98)
2. Journal of Multidisciplinary Health Care (IF 2.404)
3. Polish Archives of Internal Medicine (IF 5.218)
4. Case Reports in Neurological Medicine (IF -)
5. Arthritis Care & Research (IF 4.794)
6. Disease Markers (IF 3.828)
7. J Clin Medicine (IF 4.964)
8. Patient Preference and Adherence (IF 2.314)
9. Reumatologia (Termedia) (IF -)
10. SAGE Open Medical Case Reports (IF -)
11. Pathogens (IF 4.531)
12. International Journal of Medical Science (IF 3.642)
13. OncoTargets and Therapy (IF 4.147)
14. Life (MDPI) (IF 3.253)
15. BMJ Case Reports (IF -)
16. International Journal of Immunopathology and Pharmacology (IF 3.298)

17. Frontiers in Immunology (IF 8.786)
18. Frontiers in Medicine (Rheumatology) (IF 5.5)
19. Frontiers in Medicine (Gene and Cell Therapy) (IF 5.058)
20. Expert Review of Hematology (IF 2.929)
21. Journal of Inflammation Research (Journal impact factor: 4.631)

8.7 OPIEKA NAD SPECJALIZANTAMI

Pod moim kierunkiem tytuły specjalisty uzyskały:

Lek. med. Anna Rowińska -Osuch- choroby wewnętrzne

Dr. n. med. Joanna Mazurek – immunologia kliniczna

Lek. med. Marcelina Korzeniowska – choroby wewnętrzne (egzamin specjalizacyjny w sesji jesiennej 2022)

Aktualnie jestem opiekunką specjalizacji 3 lekarek:

Lek. med. Marcelina Korzeniowska – choroby wewnętrzne (ostatni rok szkolenia specjalizacyjnego)

Dr n. med. Agata Będzichowska – immunologia kliniczna

Dr n. med. Katarzyna Rybak – immunologia kliniczna

Oprócz szkolenia klinicznego włączam moje aktualne specjalizantki we współpracę naukową. Pod moją opieką lek. Marcelina Korzeniowska, dr Agata Będzichowska i dr Katarzyna Rybak wzięły udział w realizacji projektów naukowych i każda jest współautorką publikacji w czasopiśmie z IF.

8.8 POPULARYZACJA NAUKI, WSPÓŁPRACA ZE STOWARZYSZENIAMI PACJENTÓW

8.8.1 Warsztaty dla pacjentów współorganizowane ze stowarzyszeniem Immunoprotect

Od wielu lat wspieram pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Prowadziłam warsztaty « Postaw na odporność- zacznij od diagnozy (19 maj 2018). Były one okazją do wspólnej debaty pacjentów, pielęgniarek i lekarzy nad potrzebami pacjentów oraz umożliwiły wymianę poglądów na temat różnych opcji terapeutycznych podawania immunoglobulin. Podczas warsztatów wygłosiłam wykład « Witamina D i przyjaciele Panaceum na odporność ?

Kolejne, zorganizowane pod patronatem naszego ośrodka warsztaty odbyły się on line podczas pandemii COVID 19, w grudniu 2020 r. Byłam osobą prowadzącą warsztaty i wygłosiłam wykład « Naturalne budowanie odporności. » Warsztaty te były wsparciem dla pacjentów w trudnym dla nich czasie izolacji.

8.8.2 Udział w kampanii popularyzującej wiedzę o pierwotnych niedoborach odporności

W 2022 zaangażowałam się aktywnie jako ekspertka medyczna kampanii „Odpornością Można Się Dzielić”. Kampania miała na celu popularyzację wiedzy na temat niedoborów odporności. Wzięłam udział w podkastach radiowych, konferencji prasowej oraz przygotowaniu materiałów filmowych.

8.8.3 Głos w dyskusji:

1.

Więsik-Szewczyk E., Czech M., Niewada M., Jahnz-Różyk K., Jagielska B., Lesiak A., Zyś R., Kopeć K., Gierczyński J., Rej I., Debata nt. stanowiska polskiej grupy ekspertów w sprawie leków biologicznych i biopochodnych (uaktualnienie opinii z 2014).

VI Konferencja Naukowa pod patronatem Journal of Health Policy and Outcomes Research "Gorące tematy w polityce zdrowotnej w Polsce", Warszawa, 12.04.2019.

2.

Brzosko M., Jahnz-Różyk K., Lech-Marańda E., Narbutt J., Owczarek W., Rękas M., Różanowski P., Styczyński J., **Więsik-Szewczyk E.**, Zagórowicz E., Panel dyskusyjny 1. Terapie biologiczne i leki biorównoważne - w praktyce.

Debata Polityki "Szanse i zagrożenia związane z terapią lekami biologicznymi i biopochodnymi - perspektywa pacjenta, lekarza i płatnika" - wiedza i porozumienie A.D. 2019, Warszawa, 10.01.2019.

3.

Więsik-Szewczyk E., Söldacki D., Kowalski Z., Jak grać do jednej bramki? Czyli o skutecznej współpracy z pacjentem. VI Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 25-26.09.2020.

4.

Pac M., Kołtan S., Jahnz-Różyk K., Lech-Marańda E., Kostera-Pruszczyk A., **Więsik-Szewczyk E.** Immunoglobuliny: komu, kiedy i jak? Dyskusja ekspertów z różnych dziedzin klinicznych. IX Konferencja Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności, Warszawa, 03-04.12.2021.

5.

Więsik-Szewczyk E., Pac M., Roliński J., Kołtan S., Siedlar M. Panel dyskusyjny nad studium przypadków.

VIII Konferencja Naukowa "Immunologia Dorosłych", Warszawa, 23-24.09.2022.