



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Kraków, dn. 22.12.2023 r.

Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska, prof. UJ
Kierownik Zakładu Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Ocena

**Dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej oraz rozprawy
habilitacyjnej pt. " Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał
u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia"**

Pani dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk

**adiunkta w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii
Klinicznej, Wojskowego Instytutu Medycznego, Państwowego Instytutu Badawczego w
Warszawie, w związku z postępowaniem habilitacyjnym.**

1. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk ukończyła studia na Akademii Medycznej w Warszawie i uzyskała dyplom lekarza (z wyróżnieniem) w roku 1996. Po studiach była zatrudniona kolejno jako asystent i starszy asystent w Klinice i Poliklinice Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytutu Reumatologii w Warszawie. W roku 2000 uzyskała specjalizację I stopnia z chorób wewnętrznych, w 2005 r. została specjalistą II stopnia z chorób wewnętrznych, w 2009 r. uzyskała specjalizację z reumatologii a w roku 2014 specjalizację z immunologii klinicznej. W roku 2007 obroniła pracę doktorską pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia przeciwko grypie chorych na toczeń rumieniowaty układowy” w Instytucie Reumatologii w Warszawie, wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. med. Hanny Chwalińskiej-Sadowskiej, uzyskując stopień doktora nauk medycznych. Od 2010 roku została zatrudniona na stanowisku

adiunkta, oraz zastępcy Kierownika Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii w Warszawie. W latach 2012-2016 pracowała jako starszy asystent w Zakładzie Immunologii i Alergologii Klinicznej, w Wojskowym Instytucie Medycznym. Habilitantka od 2016 roku i nadal jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii, Immunologii Klinicznej, w Wojskowym Instytucie Medycznym, Państwowego Instytutu Badawczego.

Podstawowym zakresem aktywności Habilitantki są choroby rzadkie i ultrarzadkie - z Jej inicjatywy Klinika Chorób Tkanki Łącznej rozpoczęła działanie w europejskim rejestrze chorych z twardziną układową (EUSTAR). Dr n. med. Ewa Wiśnik-Szewczyk współpracuje z ośrodkami referencyjnymi dla pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w różnych częściach Polski: w Gdańsku, Krakowie, Toruniu, wspiera rozwój i wdrożenie międzynarodowego rejestru AutoInflammatory Disease Alliance (AIDA). Habilitantka odbyła staż naukowy w Zakładzie Immunologii Translacyjnej i Eksperymentalnej Intensywnej Terapii CMKP oraz współpracuje z Laboratorium Allergy Research Department Uniwersytetu Wiedeńskiego.

W dniu 7 czerwca 2023 roku Rada Doskonałości Naukowej wszczęła postępowanie habilitacyjne dr Ewie Wiśnik-Szewczyk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Powyższe dane świadczą o dobrym przygotowaniu Habilitantki nie tylko do pracy zawodowej, ale również do prowadzenia pracy naukowo-badawczej.

2. Ocena osiągnięcia naukowego pt. "Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia"

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. Ewa Wiśnik-Szewczyk wskazała zbiór 4 publikacji pod tytułem **"Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia"**. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji wynosi: **Impact Factor (IF):16,021, łączna liczba punktów ministerialnych: 350 pkt.** Prace oryginalne w liczbie 3 zostały opublikowane w anglojęzycznych czasopismach tj. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Frontiers in Immunology, Journal of Clinical Medicine i 1 praca przeglądowa w World Journal of Clinical Cases. Habilitantka miała wiodącą rolę w procesie powstawania powyższych prac naukowych. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem.

3. Omówienie osiągnięcia naukowego pt. "Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia"

Wrodzone błędy odporności (ang. Inborn errors of immunity-IEI) to zespoły chorobowe związane z niewydolnością lub deregulacją układu odpornościowego. Osoby z IEI mają zwiększoną podatność na zakażenia a równocześnie częściej objawy autoimmunizacji lub nadmiernego zapalenia i zwiększone w porównaniu z populacją ogólną, ryzyko choroby nowotworowej, szczególnie rozrostów limfoproliferacyjnych. Pospolity zmienny niedobór odporności (common variable immunodeficiency – CVID) należy do najczęstszych pierwotnych niedoborów odporności humoralnej szczególnie w populacji osób dorosłych. 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. W Polsce do tej pory były nieliczne 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 Habilitantka się zaangażowała od 2010 roku tworząc z profesor Kariną Jahnz-Różyk nowy ośrodek w Wojskowym Instytucie Medycznym (aktualnie Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy, WIM-PIB).

W wieloośrodkowej pracy opublikowanej w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej (**publikacja nr 1**) Habilitantka po raz pierwszy w Polsce, przedstawiła charakterystykę populacji pacjentów dorosłych z CVID. Autorzy przeprowadzili analizę dokumentacji 77 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem CVID z czterech specjalistycznych ośrodków dedykowanych opiece nad dorosłymi pacjentami z pierwotnymi niedoborami odporności. Czas opóźnienia rozpoznania w całej grupie badanej wyniósł ok.10 lat. Dominującą cechą kliniczną były infekcje (99% chorych). Najczęściej występowały zakażenia górnych dróg oddechowych, błony śluzowej nosa i zatok, oraz dolnych dróg oddechowych. Występowały one zarówno przed, jak i po postawieniu diagnozy, ale częstość zakażeń dolnych dróg oddechowych zmniejszyła się po włączeniu leczenia substytucyjnego immunoglobuliną G. Wyłącznie infekcyjny fenotyp wystąpił u 33% pacjentów, 48% pacjentów miało objawy autoimmunizacji, a u 44% stwierdzono limfoproliferację poliklonalną. W grupie 34

(44,16%) pacjentów, u których zdiagnozowano limfoproliferację poliklonalną najczęstszą postacią była uogólniona limfadenopatia występująca u 20 pacjentów (25,97%). Siedemdziesięciu czterech (96%) pacjentów otrzymało leczenie substytucyjne immunoglobuliną poliklonalną IgG, w tym 53 konwencjonalne podskórne Ig (SCIG), 13 wspomagane podaniem rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (fSCIG). 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.

W badanej pracy Habilitantka wykazała, że SCIG oraz fSCIG staje się preferowanym sposobem substytucji IgG w populacji osób dorosłych. Wyniki przedstawione w tej publikacji pokazały na konieczność poprawy protokołów diagnostycznych, co stało się dla Habilitantki inspiracją do dalszych badań i działań edukacyjnych, które zwiększyłyby świadomość na temat chorób z kręgu IEI wśród lekarzy różnych specjalności w tym internistów.

W pracy opublikowanej w *Frontiers in Immunology* (**publikacja nr 2**) Habilitantka przedstawia zastosowanie praktyczne ułatwionej terapii zastępczej immunoglobulinami podskórnymi (fSCIG) dorosłych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Terapia substytucyjna immunoglobulinami G jest najistotniejszą interwencją farmakologiczną, opartą na dowodach naukowych u pacjentów z humoralnym pierwotnym niedoborem przeciwciał. 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). 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. 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 wkluc w porównaniu do konwencjonalnego SCIG (potencjalnie 12 w roku vs. 56). W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano, że fSCIG jest skuteczną i bezpieczną opcją zarówno dla dorosłych, jak i dzieci z pierwotnym niedoborem

przeciwiiał. Jednak dane z rzeczywistych doświadczeń (RWE), zwłaszcza dotyczące praktycznych aspektów zmiany terapii ze SCIG lub IVIG na fSCIG, pozostawały ograniczone. W omawianej publikacji spośród 39 dorosłych pacjentów z niedoborem odporności humoralnej, którzy otrzymali fSCIG, 34 kontynuowało terapię pod koniec badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 miesięcy. Dwóch pacjentów nie było wcześniej leczonych IgG; 23 otrzymało wcześniej IVIG, a 14 otrzymało SCIG. W 25 przypadkach do przejścia na fSCIG zastosowano tryb dawkowania bez zwiększania dawki (w tym dwie dawki półmiesięczne podawane co dwa tygodnie w 14 przypadkach i pełne dawki miesięczne podawane w 11 przypadkach). Opublikowane badanie dostarczyło rzeczywistych dowodów na skuteczność kliniczną spersonalizowanego leczenia fSCIG. Po raz pierwszy Habilitantka wykazała, 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.

W pracy opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (**publikacja nr 3**) Habilitantka przedstawiła wyniki badań markerów immunologicznych u pacjentów z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID), które mogłyby wskazywać na rozwój chorób autoimmunizacyjnych związanych z CVID, występujący aż u 70% dorosłych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności. 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. 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). 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 Habilitantka wykazała, 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. Stanowi to istotną wskazówkę diagnostyczną dla lekarzy innych specjalności, szczególnie reumatologów i hematologów, kiedy pomyśleć o IEI u pacjentów z cytopenią autoimmunizacyjną oraz uogólnioną, przewlekłą limfadenopatią i splenomegalią.

W pracy przeglądowej opublikowanej w World Journal of Clinical Cases (**publikacja nr 4**) Habilitantka przedstawia markery kliniczne i laboratoryjne, które mogą być pomocne w diagnostyce CVID w celu skrócenia czasu opóźnienia rozpoznania i prawidłowego postępowania u pacjentów z CVID. Autorzy oceniają objawy kliniczne, powikłania i nieprawidłowości laboratoryjne CVID. Przedstawiono możliwości terapii zastępczej immunoglobulinami, która jest najistotniejszą interwencją farmakologiczną, a nowe sposoby podawania Ig, głównie podskórnie oraz drogą podskórną z udziałem hialuronidazy, pomagają dostosować terapię do potrzeb i preferencji pacjentów.

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

4. Ocena aktywności naukowo-badawczej

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk z dnia 23.03.2023 r. przygotowana przez bibliotekę naukową Wojskowego Instytutu Medycznego podsumowuje osiągnięcia naukowe z całości dorobku i z wyłączeniem osiągnięcia naukowego. Habilitantka jest dodatkowo autorem lub współautorem **81 publikacji** o sumarycznym Impact Factor **IF 206.422** co stanowi **4109 punktów MNiSW/MEiN**.

Łączna suma cytowań publikacji naukowych wynosi: 383, w tym bez autocytowań– 357, a **współczynnik wg Hirscha wynosi: 8**. (Baza Web of Science™ Core Collection of Science; baza Expertus)

Podsumowując dorobek naukowy Habilitantki jest imponujący. Zwraca uwagę bardzo duża liczba prac z IF, w tym prac oryginalnych. Świadczy to o dużej aktywności naukowej.

5. Udział w projektach badawczych

Obecnie Habilitantka jest głównym badaczem w projekcie realizowanym od 2022 roku General Physician PID accelerated diagnosis project (GepPard), którego celem jest ocena strategii diagnostycznej wczesnego wykrywania Pierwotnych Niedoborów Odporności (PNO) u dorosłych Pacjentów.

Pani Doktor współpracuje 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 w realizowaniu projektu pt. „Identyfikacja wybranych problemów diagnostyki, leczenia i monitorowania chorych dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności”. Ponadto współpracuje z z Allergy Research Department Uniwersytetu Wiedeńskiego w realizowaniu projektu pt. „Analiza heterogennego obrazu klinicznego i patogenezы defektu odpowiedzi humoralnej chorych dorosłych z fenotypem pospolitego zmiennego niedoboru odporności” oraz z Uniwersytetem Medycznym w Sienie w tworzeniu rejestru, którego celem jest zebranie, kliniczna i statystyczna analiza przebiegu choroby i leczenia pacjentów z chorobami autozapalnymi monogenowymi i poligenowymi (AIDA).

6. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Habilitantka prowadzi działalność dydaktyczną dla lekarzy, pielęgniarek i pacjentów.

Od 2001 roku prowadzi wykłady dla lekarzy podczas kursów specjalizacyjnych organizowanych przez CMKP. Od 2015 roku jest współprzewodniczącą Komitetu Naukowego i twórcą autorskiego programu warsztatów dla lekarzy różnych specjalności związanych z immunologią; Young Immunologist Academy (YIA).

Pani Doktor od 2012 roku pracowała z profesorem Kariną Jahnz-Różyk nad utworzeniem Ośrodka Immunologii Klinicznej dla osób dorosłych w Wojskowym Instytucie Medycznym Państwowym Instytucie Badawczym. Uczestniczyła w pracach jako wiceprzewodnicząca w: Zespole Koordynującym ds. leczenia pierwotnych niedoborów odporności u osób dorosłych oraz w Zespole Koordynującym Leczenia Rytuksymabem GPA oraz MPO. Ponadto uczestniczy w pracach w Zespole Koordynującym ds. Chorób Ultrazadkowych, Sekcja Chorób Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego. Brała udział w działaniu na rzecz wprowadzenia i organizacji leczenia domowego u pacjentów dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności.

Habilitantka współpracuje z Konsultant Krajową Immunologii Klinicznej, Panią Profesor Sylwią Kołtan, w tworzeniu Polskiego Rejestru Chorych z Wrodzonymi Błędami Odporności. Ponadto od 2019 r. jest członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej specjalizacji w dziedzinie immunologia kliniczna.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe pt. " Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia" oraz dorobek naukowy, działalność dydaktyczno-organizacyjna upoważniają do następującej opinii:

Pani dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk ma osiągnięcia naukowe znacznie przekraczające wymagania stawiane w przewodzie habilitacyjnym. Posiada również osiągnięcia dydaktyczno-organizacyjne. Jest bardzo dobrze przygotowana do prowadzenia pracy naukowo-badawczej i posiada bardzo ważną umiejętność współpracy z innymi badaczami. Dlatego też pozytywnie opiniuję wniosek dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk o przyznanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Kraków, 22.12.2023 r.

Zakład Alergologii Klinicznej
i Środowiskowej UJ CM

dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska, profesor UJ
Kierownik