

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ocena osiągnięcia naukowego oraz działalności naukowej i dydaktycznej dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk, kandydatki do stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

1. Uwagi formalne

Recenzję niniejszą wykonałam w związku powołaniem mnie w skład komisji habilitacyjnej przez Centralną Komisję do Spraw Stopni i Tytułów. Oceny dokonałam według obowiązujących uregulowań prawnych, biorąc pod uwagę przede wszystkim dorobek naukowy i wkład Kandydatki w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej oraz możliwość samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Podstawą oceny był zbiór opublikowanych artykułów stanowiących rozprawę habilitacyjną, zestaw załączonych dokumentów, w tym omówienie najważniejszych osiągnięć naukowych i tematyki badawczej oraz zwięzłe przedstawienie badań opublikowanych w pracach wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej, a także zestawienie działalności dydaktycznej, wykaz nagród i innych wyróżnień oraz udział w projektach badawczych.

Przesłany mi materiał dokumentacyjny zawiera autoreferat dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk omawiający zakres badań i dorobek naukowy Habilitantki, spis publikacji z podanym sumarycznym współczynnikiem oddziaływania publikacji naukowych według listy JCR, liczbę cytowań publikacji według bazy Web of Science z podaniem indeksu Hirscha oraz dodatkowe informacje.

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

Na rozprawę habilitacyjną składają się 4 publikacje: 3 prace oryginalne i 1 praca przeglądowa. Wszystkie publikacje są pracami o autorstwie zespołowym. We wszystkich pracach Habilitantka jest

pierwszym autorem. Wszystkie prace są opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach posiadających impact factor. Łączny IF cyklu prac wynosi **16,744**; MNiSzW – **350**.

Wspólnym mianownikiem cyklu prac są wrodzone błędy odporności (IEI) u dorosłych. Do tej grupy należy około 500 rzadkich i ultraradkich jednostek i zespołów chorobowych, o podłożu genetycznym. Najczęściej następstwem wrodzonych błędów odporności są zakażenia, bardzo często ciężkie, ogólnoustrojowe. Dochodzi również do zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, które u osób ze sprawnym układem odpornościowym nie wywołują choroby. Wrodzone błędy odporności są powiązane również z rozwojem chorób autoimmunizacyjnych, ciężkich chorób alergicznych oraz nowotworów. Roczną zapadalność na IEI w populacji europejskiej szacuje się na 1,4–10,1/100 000 żywych urodzeń. Najczęstszym zaburzeniem jest wrodzony niedobór IgA, który u większości osób występuje na ogół bezobjawowo. Inne, poważniejsze defekty odporności humoralnej stanowią 60–70% przypadków IEI. Pozostałe zaburzenia dotyczą odporności komórkowej związanej z funkcją limfocytów, komórek fagocytujących czy układu dopełniacza.

Wrodzone niedobory odporności rozpoznaje się tym wcześniej im objawy są cięższe, w przypadku najgłębszych defektów odporności już zaraz po urodzeniu. Głównym objawem są ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, czasem w skojarzeniu z charakterystycznymi cechami fenotypowymi czy też uszkodzeniami różnych narządów, układając się w charakterystyczne zespoły. W lżejszych przypadkach rozpoznanie stawia się dopiero u osoby dorosłej, co z reguły jest trudniejsze a proces diagnostyczny bywa długotrwały.

Celami pracy habilitacyjnej były:

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.

Publikacja Nr 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

W niniejszej pracy Habilitantka przeanalizowała grupę polskich dorosłych pacjentów z Pospolitym Zmiennym Niedoborem Odporności pochodzących z 4 ośrodków w Polsce. Do badania włączono 77 chorych ≥ 18 lat z rozpoznaniem CVID. Do rozpoznania CVID zastosowano zmodyfikowane kryteria Europejskiego Towarzystwa ds. Niedoborów Odporności (ESID). Stworzono odpowiednią bazę danych, przeanalizowano dane demograficzne, wywiad, historię choroby i przebieg kliniczny (obecność zakażeń, chorób autoimmunizacyjnych i rozrostowych), wyniki badań laboratoryjnych (w tym stężenia immunoglobulin) i obrazowych. Chorzy byli leczeni substytucyjnie poliklonalną immunoglobuliną IgG, w tym 53 osoby (71%) konwencjonalnie podskórną Ig (SCIG), 13 chorych z dodatkowym podaniem rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (fSCIG). Osiemnastu pacjentów (24,32%) rozpoczęło i kontynuowało terapię dożylną. 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. Od 2010 roku wzrosła liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów. Jednak dorośli z IEI są nadal diagnozowani z dużym opóźnieniem. W badanej pracy wykazano, że SCIG oraz fSCIG stają się preferowanym sposobem substytucji IgG w populacji dorosłych. W pracy ujawniono braki 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. Habilitantka słusznie sugeruje, że ten obszar wymaga poprawy, ponieważ mała liczba komórek B pamięci IgD-CD27+ jest kryterium rozpoznania CVID, a niewystarczająca odpowiedź po szczepieniu przeciwko pneumokokom jest cennym narzędziem diagnostycznym i kryterium uzasadniającym wprowadzenie substytucji IgG u pacjentów z niedoborem przeciwciał. Autorka identyfikuje też problemy wymagające rozwiązania takie jak standaryzacja testów diagnostycznych, ograniczona dostępność szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom oraz brak refundacji szczepień dla dorosłych pacjentów. Praca wskazała na konieczność modyfikacji protokołów diagnostycznych.

Publikacja nr 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.

Celem pracy była ocena różnych schematów terapeutycznych podawania podskórnego immunoglobulin w leczeniu wrodzonych błędów odporności powiązanych z niedoborem przeciwciał u dorosłych. Habilitantka przedstawiła wyniki długoterminowego, retrospektywnego, otwartego badania obserwacyjnego oceniającego różne schematy leczenia fSCIG. Zastosowano nowe, alternatywne, indywidualizowane schematy dawkowania w zależności od preferencji pacjenta. W całym badaniu uwzględniono model wspólnego podejmowania decyzji przez pacjenta i zespół leczący. Autorka

analizowała różne sposoby podawania leku oraz modyfikację dawkowania, uwzględniając oczekiwania pacjentów. W przypadku aktywnych zawodowo pacjentów kolidowało to z ich obowiązkami zawodowymi i stanowiło przeszkodę dla rozpoczęcia leczenia substytucyjnego IgG w warunkach domowych. Do grupy badanej włączono 39 dorosłych pacjentów z niedoborem odporności humoralnej, którzy otrzymali fSCIG. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 (zakres, 3–24) miesięcy. W trakcie obserwacji, niezależnie od indywidualnego schematu dawkowania nie wystąpiły poważne zakażenia bakteryjne ani hospitalizacje z powodu powikłań IEI.

Badanie potwierdziło, że zindywidualizowane leczenie fSCIG jest skuteczną i bezpieczną opcją dla dorosłych chorych i może być alternatywą do podawania IVIG. Habilitantka przyczyniła się do wzbogacenia wiedzy dotyczącej praktycznych aspektów zmiany terapii ze SCIG na fSCIG. Po raz pierwszy 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 unikalny charakter w Europie, będąc inspiracją i praktyczną wskazówką dla immunologów klinicznych, których pacjenci rozpoczynają leczenie fSCIG.

Publikacja Nr 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.**

Celem pracy było poszukiwanie cytometrycznych markerów autoimmunizacji u chorych z CVID. Badaniem objęto 33 osoby dorosłe z CVID podzielone na dwie grupy: pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi (24) oraz pacjenci z zakażeniami bez autoimmunizacji (9). Porównano subpopulacje limfocytów krwi obwodowej u pacjentów z obu grup CVID z wynikami badań pacjentów z układową chorobą autoimmunizacyjną - toczeniem rumieniowatym układowym (17) oraz grupą kontrolną osób zdrowych (20). Jeśli chorzy z CVID otrzymywali substytucyjne leczenie IgG próbki krwi do badania pobierano przed dniem wlewu. Subpopulacje limfocytów określono za pomocą cytometrii przepływowej przy użyciu panelu przeciwciał monoklonalnych FACS Canto II BD. 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).

Autorka wykazała, że obniżenie liczby komórek T reg., Th17 i NK jest typowe dla chorych z CVID z powikłaniami autoimmunizacyjnymi. Ponadto różnice w dojrzewaniu komórek B, w tym małą liczbę komórek B pamięci IgD-CD27 co może być pomocne w identyfikacji pacjentów z defektem odporności wśród chorych z objawami autoimmunizacji. Ograniczeniem niniejszej pracy są – małe grupy badane oraz brak wartości referencyjnych badanych parametrów. Zatem obserwowane zmiany subpopulacji limfocytów nie mogą być traktowane biomarkery przydatne w diagnostyce klinicznej. Problem wymaga dalszych, wielośrodkowych badań z zastosowaniem różnego typu markerów nie tylko

cytometrycznych ale także biochemicznych i molekularnych. Ciekawe natomiast byłoby poszukiwanie autoprzeciwciał u tych chorych, nawet jeśli mają głęboki niedobór IgG to autoprzeciwciała można by było poszukiwać w klasie IgM.

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

Praca poglądowa podsumowująca aktualną wiedzę dotyczącą rozpoznawania i leczenia chorych z IEI, adresowana przede wszystkim do lekarzy praktyków. Celem pracy jest rozwój wiedzy na temat CVID wśród specjalistów różnych dziedzin oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W pracy Habilitantka opisuje charakterystyczne objawy kliniczne, zakażenia oraz zjawiska autoimmunizacyjne, a także wyniki badań laboratoryjnych typowe dla wrodzonych błędów odporności humoralnej u osoby dorosłej. W pracy przedstawiono także podstawowe zasady prowadzenia terapii substytucyjnej immunoglobuliną poliklonalną Ig w CVID, różne sposoby podawania IgG, dożylnie, podskórnie i drogą podskórną wspomaganą hialuronidazą, pozwalają dostosować terapię do potrzeb i preferencji pacjentów. Habilitantka przedstawiła też aktualne kierunki dalszych badań i wskazuje na konieczność opracowania protokołów dostosowanych do fenotypu klinicznego pacjenta. Najważniejszym przesłaniem niniejszej pracy jest konieczność wczesnej identyfikacji przypadków CVID przez specjalistów innych dziedzin, w celu skrócenia czasu od wystąpienia pierwszych objawów do wdrożenia prawidłowego postępowania.

Podsumowując, obserwacje Habilitantki są cennym źródłem wiedzy o wybranych chorobach rzadkich. Przedstawione do oceny publikacje będą stanowiły zbiór ważnych informacji o tych chorobach i pomoc klinicystom, którzy zetkną się takimi pacjentami w swojej praktyce. Przedstawione prace pokazują także w jaki sposób na przestrzeni lat dokonał się postęp medycyny, a nowe techniki zmieniły klasyczne podejście do chorych z IEI. Habilitantka pominęła nowoczesne metody diagnostyki genetycznej tych zespołów, szczególnie technik sekwencjonowania nowej generacji. Pomimo istniejących barier, NGS staje się istotnym elementem całościowej, spersonalizowanej opieki nad pacjentem z chorobami rzadkimi, w tym z IEI. Sekwencjonowanie genomu otwiera nowe możliwości pomocy chorym na rzadkie, nierozpoznane choroby lub nieodpowiadające na standardową terapię. Metody immunologiczne stanowią cenne uzupełnienie badań genetycznych. Zaprezentowana analiza grupy chorych dorosłych z IEI jest niezwykle wartościowa, umożliwiając wczesne rozpoznanie i spersonalizowane postępowanie z chorym umożliwiające jak najlepsze funkcjonowanie w życiu codziennym, w tym podjęcie pracy zawodowej. Ciekawa jest propozycja poszukiwania markerów autoimmunizacji. Pomimo, że swoistych markerów nie udało się znaleźć, jest to wartościowy kierunek badań.

Do najbardziej istotnych osiągnięć Habilitantki zaliczam:

1. Szczegółową analizę przebiegu klinicznego IEI u dorosłych, co może zwiększyć świadomość lekarzy praktyków i skrócić odyseję diagnostyczną tych chorych.
2. Wykazanie skuteczności różnych wariantów podskórnych wlewów z immunoglobulin, co umożliwi spersonalizowane podejście do pacjenta i zdecydowanie poprawi jakość życia chorych.
3. Próbę scharakteryzowania profili immunologicznego chorych z IEI z towarzyszącą autoimmunizacją.
4. Wykazanie, że domowe leczenie SCIG jest bezpieczne, skuteczne klinicznie, opłacalne i często preferowane przez pacjentów i personel medyczny.

3. Ocena dorobku naukowego i dydaktycznego Habilitantki

3a. Charakterystyka dorobku naukowego

Analiza osiągnięć naukowo-badawczych Habilitantki wykazała, że kandydatka posiada bardzo dobry dorobek naukowy. Łącznie, poza cyklem prac, Kandydatka jest autorem lub współautorem 81 pełno-tekstowych publikacji, które ukazały się w indeksowanych czasopismach medycznych, w tym 38 prac oryginalnych, 9 prac kazuistycznych oraz 34 artykułów przeglądowych, w tym przed doktoratem: 10, po uzyskaniu stopnia doktora: 71. Liczba punktów Impact Factor (IF) uzyskanych przed doktoratem: 2.033, po uzyskaniu stopnia doktora: 204.389, ogółem: 206.422. Zatem dorobek Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora wzrósł znacząco. Kandydatka jest także autorką 1 monografii naukowej oraz 4 rozdziałów w monografiach w języku polskim, 21 doniesień zjazdowych, 4 prac popularno-naukowych i 3 publikacji w suplementach czasopism. Łączna suma cytowań: 383, w tym bez autocytowań – 357, h – index: 8.

Wszystkie prace Habilitantki są zogniskowane wokół tematyki chorób rzadkich o podłożu immunologicznym. Główne tematy badawcze to choroby autoimmunizacyjne, w tym zapalenia naczyń, choroby autozapalne, niedobory odporności, szczepienia u chorych z grup ryzyka i leczenie biologiczne. Habilitantka uczestniczy czynnie w pracach zespołu analizującego zagadnienia związane z obrazem klinicznym, zaburzeniami biochemicznymi, diagnostyką i terapią wybranych chorób. Prace znacząco poszerzają wiedzę medyczną w badanym obszarze.

Habilitantka wygłosiła 51 wykładów na zaproszenie. Brała czynny udział w polskich i międzynarodowych konferencjach naukowych w formie wystąpień ustnych, streszczeń zjazdowych i sesji plakatowych.

Brak informacji o kierownictwie grantów zewnętrznych, dłuższych zagranicznych stażach naukowych a także nagrodach i wyróżnieniach za działalność naukową.

3b. Charakterystyka dorobku dydaktyczno-wychowawczego

Kandydatka ma bardzo bogaty dorobek dydaktyczny. Prowadzi działalność dydaktyczną dla lekarzy, pielęgniarek i pacjentów. wykłady dla lekarzy podczas kursów specjalizacyjnych z zakresu reumatologii, niedoborów odporności, terapii lekami biologicznymi, szczepień ochronnych. Uczestniczyła czynnie w warsztatach i konferencjach dla lekarzy różnych specjalności dotyczących diagnostyki i leczenia pacjentów z PNO. Od 2015 roku jest współprzewodniczącą Komitetu Naukowego i twórcą autorskiego programu warsztatów dla lekarzy różnych specjalności związanych z immunologią; Young Immunologist Academy (YIA). Prowadziła warsztaty dla pielęgniarek dotyczące opieki nad pacjentem z pierwotnym niedoborem odporności humoralnej, który wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego immunoglobuliną poliklonalną. Jest również, wraz z profesor Kariną Jahnz-Różyk, przewodniczącą Komitetu Naukowego odbywającej się co roku konferencji Immunologia Dorosłych. Jest odpowiedzialna za merytoryczny nadzór nad konferencją.

3c. Działalność organizacyjna

Od 2012 roku, razem z profesor Kariną Jahnz-Różyk, Habilitantka tworzyła Ośrodek Immunologii Klinicznej dla osób dorosłych w Wojskowym Instytucie Medycznym Państwowym Instytucie Badawczym. 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. Kandydatka uczestniczyła także w pracach: Zespołu Koordynującego ds. leczenia pierwotnych niedoborów odporności u osób dorosłych, jako wiceprzewodnicząca Zespołu, Zespołu Koordynującego ds. Chorób Ultrazadkowych, Sekcja Chorób Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego, oraz Zespołu Koordynującym Leczenia Rytuksymabem GPA oraz MPO. Habilitantka pracowała także na rzecz wprowadzenia i organizacji leczenia domowego u pacjentów dorosłych z pierwotnymi niedoborami odporności. Aktywnie współpracuje z Konsultantką Krajową Immunologii Klinicznej, panią profesor Sylwią Kołtan, wspiera inicjatywę tworzenia Polskiego Rejestru Chorych z Wrodzonymi Błędami Odporności. Jest członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej specjalizacji w dziedzinie immunologia kliniczna.

4. Wniosek końcowy

Na podstawie szczegółowej analizy rozprawy habilitacyjnej oraz dorobku naukowego, i zawodowego stwierdzam, że dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk:

- przedłożyła do oceny osiągnięcie naukowe pt. „ **Wrodzone błędy odporności z dominującym niedoborem przeciwciał u osób dorosłych: optymalizacja diagnostyki i leczenia**”, które stanowi wkład Habilitantki w rozwój nauk medycznych;
- ma udokumentowany, oryginalny dorobek naukowy, który spełnia wymagania stawiane Kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego;
- wygłaszała referaty na międzynarodowych oraz krajowych konferencjach;
- posiada udokumentowany dorobek dydaktyczny i organizacyjny.

W oparciu o przedstawioną analizę stwierdzam, że przedstawione do recenzji spójne tematycznie osiągnięcie oraz dorobek naukowy i dydaktyczny Dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk spełnia kryteria uprawniające do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny. Kandydatka jest aktywnym naukowcem, otwartym na nowe obszary badań, pełną pasji w prowadzeniu badań naukowych. Jej dorobek naukowy, liczba publikacji, w które była i jest zaangażowana świadczą o dobrym przygotowaniu Habilitantki do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Tym samym popieram wniosek Dr n. med. Ewy Więsik-Szewczyk o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Prof. dr hab n. med. Urszula Demkow

