



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Dermatologiczna

ul. Koszykowa 82a  
02-008 Warszawa  
Kierownik: prof. dr hab. med. Lidia Rudnicka

Tel.: 22 502 13 24  
[dermatologia@wum.edu.pl](mailto:dermatologia@wum.edu.pl)

**Recenzja osiągnięcia naukowego  
oraz aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej  
w postępowaniu habilitacyjnym pani dr n. med. Hanny Myśliwiec**

**Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej**

Pani dr n. med. Hanna Myśliwiec jest z wykształcenia lekarzem, specjalistą dermatologiem-wenerologiem. Ukończyła studia w Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2005 roku na podstawie pracy pod tytułem „Udział wybranych metabolitów tryptofanu w patogenezie świądu mocznicowego”. Funkcję promotora w tym przewodzie doktorskim pełniła pani prof. dr hab. Bożena Chodynicka.

Kandydatka od początku swojej pracy zawodowej jest związana z Kliniką Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

**Osiągnięcie naukowe (cykl prac powiązanych tematycznie)**

Osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) stanowi cykl sześciu prac powiązanych tematycznie zatytułowany „Wybrane aspekty apoptozy i zaburzeń lipidowych w łuszczycy”. We wszystkich pracach kandydatka jest pierwszym autorem. Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 9,919, natomiast lista punktów MNiSW: 125. Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Pierwsza praca z tego cyklu (*Myśliwiec H, Flisiak I, Baran A, Górską M, Chodynicka B: Evaluation of CD40, its ligand CD40L and Bcl-2 in psoriatic patients. Folia Histochem Cytobiol 2012, 50(1): 75-79*). Praca zawiera opis nowatorskich badań nad krążącymi CD40, CD40L i Bcl-2 w łuszczycy. Celem badań była ocena stężenia tych białek surowicy u pacjentów z łuszczycą. Badanie przeprowadzono u 39 pacjentów z łuszczycą przed leczeniem i po dwóch tygodniach terapii zewnętrznej. W pracy przeprowadzono analizę korelacji uzyskanych wyników z nasileniem zmian łuszczycowych, czasu trwania choroby i współistnienia łuszczycowego zapalenia stawów. Wykazano, że stężenie rozpuszczalnych CD40 i CD40L w surowicy pacjentów z łuszczycą są istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Miejscowe leczenie zmian łuszczycowych nie spowodowało zmniejszenia stężenia CD40 i CD40L w surowicy, mimo uzyskania znaczącego efektu terapeutycznego (obniżenie PASI z 10,9+/-6.3 do 4,2 +/- 3.4). Te badania kandydatki mają w mojej ocenie fundamentalne znaczenie dla praktyki klinicznej. Wskazują bowiem, że leczenie miejscowe łuszczycy, nawet jeśli powoduje przejściową poprawę zmian skórnych, nie wpływa w sposób istotny na ogólnoustrojowy stan zapalny związany z tą chorobą. Wynika z tego, że w celu ograniczenia wzrostu parametrów ogólnoustrojowych stanu zapalnego w łuszczycy należy rozważyć włączanie leczenia ogólnego przy znacznie mniej nasilonych zmianach niż w przypadku PASI 10, co stanowi w większości krajów umowy punkt graniczny powyżej którego rekomenduje się leczenie ogólne.

Uwagę zwraca również pochodzący z tej pracy wynik badania, który wskazuje, że do wzrostu CD40 i CD40L w surowicy dochodzi już we wczesnym okresie choroby, co może stanowić argument do wczesnego włączania leczenia ogólnego i odwrócenia obowiązującej w dermatologii od wielu dziesięcioleci piramidy leczenia łuszczycy, w której sugeruje się rozpoczynanie leczenia od stosowania preparatów zewnętrznych.

Wyniki uzyskane w powyższej pracy znajdują potwierdzenie w drugiej publikacji cyklu, która dotyczy badania sFas/sFasL u pacjentów chorujących na łuszczycę (*Myśliwiec H, Baran A, Myśliwiec P, Górską M, Flisiak I: Upregulation of the sFas/sFasL system in psoriatic patients. Adv Med Sci 2015, 60: 64-68*).

Apoptoza z udziałem oddziaływań receptora Fas (CD95/APO-1) i jego ligandu FasL jest istotnym elementem wielu procesów immunologicznych. Celem pracy była ocena wpływu

leczenia zewnętrznego łuszczycy na rozpuszczalny Fas (sFas) i rozpuszczalny Fas-ligand (sFasL). Stężenia w surowicy sFas i sFasL analizowano u 40 pacjentów chorujących na łuszczycę. Pomiar wykonano przed i po zewnętrznym leczeniu ditranolem i porównano z wartościami uzyskanymi od 16 zdrowych osób. W pracy analizowano związek tych parametrów z nasileniem zmian łuszczycowych, czasem trwania choroby oraz współistniejących cech zespołu metabolicznego, w tym otyłości, cukrzycy i nadciśnienia. Stwierdzono, że stężenie sFas we krwi przed ( $11,9 \pm 2,4$  ng / ml) i po leczeniu ( $12,2 \pm 2,5$  ng / ml) są istotnie wyższe u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną ( $6,4 \pm 1,8$  ng / ml). Stosunek sFas / sFasL był znacząco wyższy w łuszczycy ( $128 \pm 47$ ) niż w grupie kontrolnej i po leczeniu, nadal pozostawał wyższy niż w grupie kontrolnej ( $65 \pm 22$ ). Szczególne znaczenie naukowe ma obserwacja wskazująca, że pacjenci z łuszczycą i współistniejącym nadciśnieniem lub nadwagą mieli znacząco wyższy wskaźnik sFas / sFasL niż inni pacjenci z łuszczycą. Szczególne znaczenie tych wyników jest związane z pośrednim wskazaniem szczególnego znaczenia wczesnego włączenia ogólnego leczenia przeciwłuszczycowego u pacjentów z łuszczycą i współistniejącym nadciśnieniem lub nadwagą.

Trzecia praca cyklu (*Myśliwiec H, Myśliwiec P, Baran A, Flisiak I: Dithranol treatment of plaque-type psoriasis increases serum TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK). Adv Med Sci 2016, 61 (2): 207-211*) dotyczy podobnego do czynnika martwicy nowotworów induktora apoptozy (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; TWEAK). TWEAK jest ligandem CD163 i jednym z istotnych elementów wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, wykazującym aktywność apoptotyczną i prozapalną. W procesie zapalnym rozwijającym się w przebiegu zakażenia CD163 pełni rolę receptora, który wiąże bakterie lub wirusy. Skutkiem tej interakcji jest zwiększenie uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 przez MP. Jednocześnie uwalniana cząsteczka sCD163 hamuje proliferację komórek T. Związanie TWEAK przez CD163 powoduje neutralizację obu cząsteczek i hamuje aktywność apoptotyczną TWEAK. Celem badania była ocena stężenia TWEAK w surowicy u pacjentów z łuszczycą przed i po miejscowym leczeniu ditranolem w zależności od klinicznej aktywności choroby. W badaniach stwierdzono, że leczenie miejscowe powoduje wzrost stężenia TWEAK w surowicy ( $749 \pm 179$ pg / ml; w stosunku do wartości  $685 \pm 166$ pg / ml przed leczeniem,  $p < 0,01$ ). W przypadku pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem TWEAK, PASI po miejscowym leczeniu był niższy w

porównaniu do osób z początkowym niższym stężeniem TWEAK. Stwierdzono wyższą skuteczność leczenia u pacjentów z wyższymi wyjściowymi stężeniami TWEAK. Te pionierskie badania kandydatki są pierwszymi w literaturze światowej, w których zidentyfikowano parametr predykcyjny dla odpowiedzi na leczenie łuszczycy ditranolem.

Czwarta publikacja (*Myśliwiec H, Kiluk P, Myśliwiec P, Żelazowska-Rutkowska B, Baran A, Flisiak I: Influence of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in psoriatic patients. Clin Exp Dermatol 2017, doi 10.1111/ced13188*) jest również poświęcona parametrowi TWEAK.

Stężenie TWEAK w surowicy badano u pacjentów z łuszczycą plackowatą w okresie zaostrzenia. Analizowano wyniki u 60(54) pacjentów przed zastosowaniem NB-UVB i po nie mniej niż pięciu sesjach naświetla. Stwierdzono, że wskaźnik Psoriasis Area and Severity Index (PASI) korelował odwrotnie ze stężeniem TWEAK. Leczenie NB-UVB spowodowało znaczne zmniejszenie PASI i jednoczesny wzrost stężenia TWEAK w surowicy. Autorzy wskazują w swojej pracy, że zjawisko to może wynikać ze zwiększonej ekspresji receptora TWEAK (Fn14) w skórze pacjentów z łuszczycą i wiązania nadmiaru rozpuszczalnego TWEAK. Po leczeniu mogłoby dochodzić jego uwalniania. Proponowany mechanizm został przed kandydatką precyzyjnie opisany oraz zilustrowany w formie graficznej. Budzi ogromne uznanie umiejętność budowania przez panią dr n. med. Hannę Myśliwiec hipotez naukowych opartych na danych uzyskanych w przeprowadzonych pracach badawczych.

Piąta praca (*Myśliwiec H, Baran A, Harasim E, Choromańska B, Myśliwiec P, Milewska A.J, Chabowski A, Flisiak I: Increase in circulating sphingosine-1-phosphate and decrease in ceramide levels in psoriatic patients. Arch Dermatol Res, 2017, 309(2): 79-86*) dotyczy sfingolipidów i mechanizmów zaburzeń profilu lipidowego oraz objawów zespołu metabolicznego u pacjentów z łuszczycą. Sfingolipidy są istotnymi elementami błon komórkowych, które partycypują w regulacji licznych procesów komórkowych. Są to związki, których wspólnym elementem strukturalnym jest aminoalkohol. Częsteczką prekursorową wszystkich tych związków jest ceramid (CER), z którego enzym ceramidaza uwalnia sfingozyne. Kinaza sfingozyiny katalizuje reakcję fosforylacji sfingozyiny do sfingozyno-1-fosforanu (S1P), związku odgrywającego olbrzymią rolę w wielu procesach komórkowych. Celem pracy była ocena stężenia CER i S1P w surowicy pacjentów z łuszczycą plackowatą i ich związku z aktywnością choroby, markami stanu zapalnego lub metabolicznego oraz obecnością chorób współistniejących łuszczycy. Do badania



zakwalifikowano 85 pacjentów z zaostrożoną łuszczycą i 32 zdrowe osób z grupy kontrolnej. Ogólna charakterystyka pacjentów obejmowała: PASI, BMI, markery stanu zapalnego i badania biochemiczne, profil lipidowy oraz choroby współistniejące. Całkowite stężenie CER w surowicy było znacząco zmniejszone ( $p = 0,02$ ), a S1P znacząco podwyższone ( $p = 0,002$ ) u pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. U pacjentów z łuszczycą nie zaobserwowano znaczących korelacji z aktywnością choroby i markerami zapalenia. Stwierdzono, że obniżone stężenie CER i zwiększone stężenie S1P w surowicy mogą odzwierciedlać ich naskórkowy zmieniony skład i metabolizm. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono wyższe stężenie CER w stosunku do pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Jednym z istotnych oryginalnych i nowatorskich wniosków jakie można pośrednio wyciągnąć z tej pracy jest ważne predykcyjne znaczenie stężenia CER u pacjentów z łuszczycą plackowatą. Niewątpliwie jednym z intrygujących tematów dalszych badań wynikających z tych obserwacji może być analiza w jakim stopniu podwyższenie CER u pacjentów z łuszczycą plackowatą może być parametrem analizy ryzyka zachorowania na łuszczycą stawową.

Szósta praca (*Myśliwiec H, Baran A, Harasim E, Myśliwiec P, Milewska A.J, Chabowski A, Flisiak I: Serum fatty acid profile in psoriasis and its comorbidity. Arch Dermatol Res 2017, 309: 371-380*) stanowi ważne rozszerzenie wyników uzyskanych w pozostałych pracach. Celem badania było określenie stężenia w surowicy kwasów tłuszczowych i zbadanie ich korelacji z aktywnością choroby, markerami stanu zapalnego i możliwą rolą we współwystępowaniu z łuszczycą: otyłości, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia. W pracy dokonano oceny stężenia 14 kwasów tłuszczowych w surowicy 85 pacjentów z łuszczycą oraz 32 zdrowych osób przy użyciu chromatografii gazowo-cieczowej. Wyniki badań wskazały na znaczne zaburzenia profilu lipidowego pacjentów chorujących na łuszczycę zarówno z towarzyszącą otyłością jak i bez otyłości. Stężenie kwasów tłuszczowych w grupie chorych na łuszczycę bez towarzyszących innych schorzeń było podobne jak w grupie kontrolnej, jednak stężenia poszczególnych kwasów znacznie się różniły. Wykazano występowanie w łuszczycy zaburzeń lipidowych mogą tłumaczyć tłumacząc większą częstość występowania zespołu metabolicznego u chorych z łuszczycą w porównaniu do ogólnej populacji. Z przeprowadzonych badań wynika istotny wniosek, iż stosunek nasyconych do

nienasyconych kwasów tłuszczowych (współczynnik SFA/UFA) może być nowym wskaźnikiem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z łuszczycą.

Oceniając osiągnięcie naukowe należy stwierdzić, że jest to spójny logicznie i naukowo jednotematyczny cykl publikacji, stanowiący znaczny, nowatorski wkład w rozwój dermatologii, w tym w szczególności wiedzy na temat elementów patogenetycznych i parametrów prognostycznych związanych z rozwojem najczęstszych chorób współistniejących u osób z łuszczycą.

### **Aktywność naukowa**

Habilitantka wykazuje się istotną aktywnością naukową. Jest autorką lub współautorką 26 oryginalnych publikacji naukowych, 12 prac poglądowych i 11 opisów przypadków, z czego zdecydowana większość została opublikowana po uzyskaniu stopnia doktora. Całkowity Impact Factor publikacji pełnych wynosi 30,730, a liczba punktów MNiSW 488. Liczba cytowań wg Web of science core collection wynosi 59, a Indeks Hirscha 4.

Habilitantka pracuje w zespole pani prof. Iwony Flisiak, który znany jest od wielu lat z nowatorskich badań nad łuszczycą. Dlatego nie dziwi, że poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia znaczącą część dorobku stanowią również badania dotyczące patogenezы i leczenia łuszczycy. Jednym z przedmiotów badań Kandydatki w tym zakresie jest udział wybranych czynników wzrostu i mediatorów stanu zapalnego w łuszczycy. Najbardziej interesujące badania dotyczyły między innymi naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz jego rozpuszczalnego receptora 1 (sVEGF R1). Przedmiotem badań był również naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz jego rozpuszczalny receptor (sEGFR). Badania dotyczą również adipocytowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe, iryzyny, adipomiokiny, YKL-40 i innych parametrów o udokumentowanym przez habilitantkę znaczeniu naukowym i praktycznym w łuszczycy.

Wśród głównych tematów badań należy wymienić problem świądu i chorób skóry występujących w przebiegu chorób nerek. Habilitantka zajmowała się naukowo między innymi udziałem metabolitów tryptofanu w patogenezie świądu mocznicowego oraz rolą serotoniny i tryptofanu oraz innych mediatorów w patogenezie świądu mocznicowego u pacjentów hemodializowanych. Ponadto kandydatka analizowała obraz kliniczny zaburzeń dermatologicznych u chorych z różnymi patologiami nerek oraz u osób dializowanych i po

przeszczepie nerek.

Kolejny cykl prac stanowi grupa publikacji epidemiologicznych, dotyczących dorosłych i dzieci obejmujących tematykę zespołu metabolicznego w chorobach skóry, łuszczycy u dzieci, róży pierwotnej i nawrotowej, półpaśca, ziarniniaka grzybiastego oraz innych chorób.

Ponadto Habilitantka jest autorką kilkunastu opisów przypadków o dużym znaczeniu naukowym i klinicznym. Każdy przypadek opisany jest wraz z interesującym, syntetycznym przeglądem i dyskusją umiejętnie dobranej literatury naukowej.

Odzwierciedlenie aktywności naukowej Kandydatki stanowi również udział w projektach badawczych i wielośrodkowych badaniach klinicznych.

Za swoją pracę naukową pani dr n. med. Hanna Myśliwiec została wielokrotnie nagrodzona nagrodą zespołową Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku za osiągnięcia naukowe.

Nie budzi moich wątpliwości, że Habilitantka jest aktywnym, wybijającym się naukowcem prowadzącym badania nad wieloma przewlekłymi i ostrymi chorobami skóry, w tym – co z mojego punktu widzenia jest szczególnie cenne – badania, których wyniki mają bezpośrednie przełożenie na lepsze rozwiązania kliniczne w opiece nad pacjentami.

### **Aktywność dydaktyczna**

Pani dr n. med. Hanna Myśliwiec prowadzi od początku swojej pracy zawodowej zajęcia dydaktyczne, w tym wykłady oraz ćwiczenia dla studentów Wydziału Lekarskiego z dermatologii i wenerologii. Habilitantka prowadzi zajęcia w języku polskim i angielskim (English Division). Dodatkowo prowadzi zajęcia ze studentami IV roku Oddziału Stomatologii, i kierunku Techniki Dentystyczne. Habilitantka była kierownikiem zakończonej specjalizacji pani dr n. med. Anny Baran – dermatologicznej *rising star* o uznanej pozycji w badaniach naukowych nad przewlekłymi chorobami skóry oraz dr n. med. Anny Okruszko jednej z pionierek profesjonalnej dermatologii estetycznej w województwie podlaskim. Obecnie jest opiekunem dwóch rezydentek dermatologii i wenerologii, Magdaleny Marek-Safiejko oraz Bernadetty Blecharczyk-Siergiejko. Ponadto jest autorką rozdziału „Epidemiologia i etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry.” w książce „Praktyczny przewodnik po atopowym zapaleniu skóry u dzieci” pod redakcją prof. dr hab. n med. Iwony Flisiak.

## **Aktywność organizacyjna**

Pani dr n. med. Hanna Myśliwiec pełni funkcję przewodniczącej Oddziału Białostockiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Jest to jeden z najlepiej zorganizowanych oddziałów naszego Towarzystwa, organizujący cykliczne Konferencje Naukowo-Szkoleniowe. Oddziału Białostockiego. Pełniła funkcję członka komitetu organizacyjnego XX Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Wenerologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) „Epidemiologia i klinika zakażeń przenoszonych drogą płciową” (Białystok 28-30.04.2000) oraz XXI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Wenerologicznej PTD „Wenerologiczne i dermatologiczne aspekty wieku dojrzewania” (Białystok-Białowieża 9-11.05. 2003). W latach 2006-2010 – pełniłam funkcję sekretarza Oddziału Białostockiego Towarzystwa Dermatologicznego. Obecnie pełni również funkcję Sekretarza Sekcji Dermatologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

## **Podsumowanie**

W podsumowaniu stwierdzam, że pani dr n. med. Hanna Myśliwiec jest dojrzałym naukowcem posiadającym umiejętność jasnego precyzowania celów badawczych, przemyślanego doboru metodologii, wielostronnej analizy uzyskanych wyników i stawiania nowatorskich, a niekiedy przełomowych hipotez na podstawie wyników własnych prac naukowych oraz doskonałej znajomości współczesnej literatury.

Kandydatka wykazuje się bardzo dużą aktywnością naukową, udokumentowaną znaczącym dorobkiem podsumowanym w analizie bibliometrycznej, w tym wieloma publikacjami w czasopismach dermatologicznych o bardzo wysokim prestiżu naukowym.

Osiągnięcie naukowe w postaci spójnego naukowo i logicznie cyklu prac stanowi niewątpliwie nowatorski, znaczący wkład Kandydatki w rozwój dermatologii.

Habilitantka jest doskonałym, aktywnym organizatorem i dydaktykiem, a także specjalistą dermatologiem-wenerologiem bardzo cenionym przez pacjentów i lekarzy.

Osiągnięcia i aktywność Kandydatki niewątpliwie spełniają wszystkie wymogi stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego.



Dlatego wnioskuję o dopuszczenie pani dr n. med. Hanny Myśliwiec do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Kierownik  
Katedry i Kliniki Dermatologicznej

*Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka*

Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka