

AUTOREFERAT

W postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk o zdrowiu



**Uniwersytet
Kaliski**

dr n. med. Katarzyna Osipowicz

Warszawa, 2025

Spis treści

1. Dane osobowe.....	5
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne.....	5
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	6
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. 8	
a) Tytuł osiągnięcia naukowego.....	8
b) Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	8
Cykl 1: Diagnostyka i leczenie liszaja płaskiego.....	8
Cykl 2: Epidermolysis bullosa.....	10
Cykl 3: Genodermatozy ichtiotyczne.....	11
Cykl 4: Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe.....	14
c) Przedstawienie zawartości poszczególnych publikacji wchodzących w skład cyklu 1.....	15
Stosowane skróty.....	15
Wprowadzenie.....	16
Publikacja 1.....	20
Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus and Related Lesions: Sensitivity, Specificity, and Diagnostic Accuracy in a Single Diagnostic Center in Poland.....	20
Publikacja 2.....	25
Does the location of erosions or white patches within the oral cavity allow for predicting the outcome of its histopathological examination?.....	25
Publikacja 3.....	29
Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus.....	29
Publikacja 4.....	33
Erosive and bullous oral lesions: diagnostic challenges and clinical algorithms.....	33
Schemat diagnostyczny.....	35
Publikacja 5.....	38
Hair Transplantation for Lichen Planopilaris: A Case Series of Five Patients.....	38
Wkład w rozwój nauki wynikający z dorobku naukowego w ramach prac wchodzących w cykl 1. 39	
Bibliografia.....	41
d) Przedstawienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac zaliczanych do drugiego cyklu... 46	
Wykaz skrótów.....	46
Wprowadzenie.....	47
Publikacja 1.....	48
The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa.....	48
Publikacja 2.....	50
Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen. 50	
Podsumowanie cyklu drugiego.....	51

e)	Przedstawienie celu naukowego oraz wyników wyżej wymienionych prac zaliczanych do trzeciego cyklu.....	53
	Publikacja 1	53
	Bullous diseases caused by KRT1 gene mutations: from epidermolytic hyperkeratosis to a novel variant of epidermolysis bullosa simplex.....	53
	Publikacja 2	55
	Novel and recurrent variants of <i>ATP2C1</i> identified in patients with Hailey-Hailey disease	55
	Publikacja 3	57
	The Epidermal Transcriptome Analysis of a Novel c.639_642dup <i>LORICRIN</i> Variant-Delineation of the Loricrin Keratoderma Pathology	57
	Publikacja 4	59
	Molecular analysis of inherited disorders of cornification in polish patients show novel variants and functional data and provokes questions on the significance of secondary findings.....	59
	Publikacja 5	62
	Exploring shared clinical features and successful therapeutic interventions in <i>CARD14</i> -associated papulosquamous eruption.....	62
	Podsumowanie cyklu 3	64
f)	Przedstawienie celu naukowego oraz wyników wyżej wymienionych prac zaliczanych do czwartego cyklu.....	66
	Publikacja 1	66
	Development of bullous pemphigoid during the haemodialysis of a young man: case report and literature survey	66
	Publikacja 2	68
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> and pemphigus vulgaris.....	68
	Publikacja 3	70
	Laser Scanning Confocal Microscopy for Diagnostics of Brunsting-Perry Type Cicatrical Pemphigoid Cases, along with Review of Literature	70
	Publikacja 4	72
	Pemphigus vulgaris mimicking dyshidrotic eczema: A case report.....	72
	Podsumowanie oraz wnioski w odniesieniu do czwartego cyklu prac	74
	Bibliografia.....	76
g)	Określenie wpływu habilitanta w rozwój nauki na podstawie przedstawionych cykli prac naukowych i podsumowanie całego osiągnięcia naukowego	78
	Przyszłe kierunki badań	80
5.	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	81
	a) Staże międzynarodowe	81
	Po uzyskaniu stopnia doktora:.....	81
	Przed uzyskaniem stopnia doktora:.....	82
6.	Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.....	83
	a) Mentoring.....	83
	b) Wykłady i wystąpienia	83

Udział czynny.....	83
Udział bierny.....	87
c) Działalność dydaktyczna	89
Obecna.....	89
Przeszła.....	89
d) Popularyzacja nauki.....	90
e) Działalność organizacyjna	94
f) Członkostwo w Towarzystwach Naukowych.....	94
Aktualne.....	94
Historyczne.....	95
7. Rozdziały w podręcznikach	95
8. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych.....	96
9. Recenzje w czasopismach punktowanych.....	99
10. Recenzje prac dyplomowych.....	100
11. Omówienie pozostałych osiągnięć.....	100
a) Udział w badaniach klinicznych w roli badacza (głównego lub podbadacza).....	100
b) Opracowanie nowoczesnej linii produktów dla skóry głowy z zaburzoną równowagą (komercjalizacja w toku).....	102
c) Opracowanie autorskiej receptury suplementów wspierających porost włosów (dopuszczony do sprzedaży)	102
d) Udział w zespołach eksperckich lub konkursowych.....	102
12. Granty	103
13. Planowana działalność dydaktyczna.....	103
14. Współpraca z sektorem gospodarczym	103
15. Podsumowanie całości dorobku Habilitantki.....	103

1. Dane osobowe

Katarzyna Osipowicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

maj 2020 r. – Ukończenie specjalizacji z dermatologii i wenerologii, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

czerwiec 2019 r. – Tytuł doktora nauk medycznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Rozprawa doktorska: „Ocena korelacji fenotypowej i genotypowej, odpowiedź na nowe zabiegi i ocena jakości życia pacjentów z pęcherzowym naskórkiem”

czerwiec 2017 r. – Studia podyplomowe: Zarządzanie podmiotem medycznym, Szkoła Główna Handlowa

lipiec 2014 r. – Studia podyplomowe: Medycyna estetyczna i kosmetologia dla lekarzy, Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

czerwiec 2013 r. – Dyplom lekarza, kierunek lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

styczeń 2025 r. – Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie – podpisana rekomendacja o uruchomienie studiów II stopnia na kierunku Trychologia Kliniczna – współorganizator studiów II stopnia trychologia kliniczna

październik 2024 r. – obecnie – Uniwersytet Kaliski, Wydział Nauk o Zdrowiu – wykładowca na kierunku kosmetologia

październik 2021 r. – luty 2022 r. – Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie – wykładowca na kierunku kosmetologia

czerwiec 2020 r. – obecnie – Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – lekarz dermatolog

październik 2019 r. – obecnie – Klinika Osipowicz & Turkowski Spółka z.o.o. – specjalista dermatologii i wenerologii

lipiec 2019 r. – obecnie – Klinika Osipowicz & Turkowski Spółka z.o.o – lekarz dermatolog, lekarz medycyny estetycznej, trycholog, dyrektor medyczny

kwiecień 2019 r. – Klinika Ambroziak – lekarz medycyny estetycznej, dermatolog, badacz w badaniach – 2015-2019

styczeń 2019 r. – obecnie – Stowarzyszenie Lekarzy Dermatologów Estetycznych – wykładowca i trener w Międzynarodowym Centrum Medycyny Anti-Aging

listopad 2018 r. – obecnie – Klinika Osipowicz & Turkowski Spółka z.o.o – Koordynator badań klinicznych

maj 2015 r. – obecnie – Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa – doktor medycyny, podwykonawca w badaniach klinicznych dotyczących chorób pęcherzowych

wrzesień 2019 r. – Klinika Dermatologiczna Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus,
Warszawa – Starszy Asystent

maj 2015 r. – wrzesień 2019 – Klinika Dermatologiczna Szpitala Klinicznego Dzieciątka
Jezus, Warszawa – Asystent

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.

(Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.]).

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

„Stworzenie schematu diagnostycznego pomocnego w różnicowaniu różnych postaci liszaja płaskiego, ze szczególnym uwzględnieniem liszaja płaskiego jamy ustnej oraz nowatorskie zastosowanie przeszczepienia włosów w bliznę po liszaju owłosionej skóry głowy”.

b) Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowią cztery cykle artykułów naukowych powiązanych tematycznie.

Cykl 1: Diagnostyka i leczenie liszaja płaskiego

Na pierwszy cykl, dotyczący diagnostyki i leczenia liszaja płaskiego, składa się 5 publikacji naukowych:

Autorzy	Tytuł	Adres bibliograficzny	Punkty
Osipowicz K.; Szymański K.; Pietrzyk E.; Milczarek E.; Kowalewski C.; Górska, R.; Woźniak K.	Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus and Related Lesions: Sensitivity, Specificity, and Diagnostic Accuracy in a Single Diagnostic Center in Poland.	Dentistry Journal, 2024, 12, 396. https://doi.org/10.3390/dj12120396	MEiN 20 IF 2,5
Osipowicz K.; Pietrzyk, E.; Milczarek, E.; Kowalewski, C.; Górska, R.; Pach J., Regulski P., Woźniak K.	Does the location of erosions or white patches within the oral cavity allow for predicting the outcome of its histopathological examination?	Journal of Clinical Medicine 2025; J. Clin. Med. 2025, 14(12), 4076; https://doi.org/10.3390/jcm14124076	MEiN 140 IF 3,0

<p>Osipowicz K., Turkowski P., Zdolińska- Malinowska I.</p>	<p>Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus.</p>	<p>Diagnostics, 2024, 14(14), 1525. https://doi.org/10.3390/diagnostics14141525</p>	<p>MEiN 70 IF 3,0</p>
<p>Osipowicz K., Turkowski P.</p>	<p>Erosive and bullous oral lesions: diagnostic challenges and clinical algorithms</p>	<p>Journal of Clinical Medicine 2025; J. Clin. Med. 2025, 14(12), 4076; https://doi.org/10.3390/jcm14124076</p>	<p>MEiN: 70 IF: 0,6</p>
<p>Osipowicz K., Turkowski P., Wozniak K., Kowalewski C., Pach J., Regulski P.</p>	<p>Hair Transplantation for Lichen Planopilaris: A Case Series of Five Patients</p>	<p>Journal of Clinical Medicine 2025, 14(17), 6199; doi:0.3390/jcm14176199</p>	<p>MEiN: 140 IF: 3,0</p>

W drugim, trzecim i czwartym cyklu zestawiono publikacje dotyczące chorób, które wymagają diagnostyki różnicowej z liszajem płaskim, ze szczególnym uwzględnieniem zmian chorobowych zlokalizowanych na błonach śluzowych (jama ustna, przełyk, narządy płciowe) i/lub skórze owłosionej głowy:

Cykl 2: Epidermolysis bullosa

Cykl 2 obejmuje dwa artykuły dotyczące *Epidermolysis bullosa*

Autorzy	Tytuł	Adres bibliograficzny	Punkty
Kurnicka K, Osipowicz K , Dzikowska- Diduch O, Wertheim- Tysarowska K, Kowalewski C, Pruszczyk P.	The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa.	Postępy Dermatologii i Alergologii. (Advances in Dermatology and Allergology) 2020 Dec;37(6):871-878. doi: 10.5114/ada.2020.102101.	MEiN 70 IF 1,837
Osipowicz K , Wychowanski P, Nieckula P, Shamsa S, Wertheim- Tysarowska K, Wozniak K, Kowalewski C.	Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen.	Postępy Dermatologii i Alergologii. (Advances in Dermatology and Allergology) 2021 38(6):979-984. doi:10.5114/ada.2020.97072.	MEiN 70 IF 1,664

Cykl 3: Genodermatozy ichtiotyczne

Cykl trzeci obejmuje pięć artykułów dotyczących genodermatoz ichtiotycznych

Autorzy	Tytuł	Adres bibliograficzny	Punkty
Osipowicz K, Wertheim-Tysarowska K, Kwiek B, Jankowska E, Gos M, Charzewska A, Woźniak K, Kowalewski C.	Bullous diseases caused by <i>KRT1</i> gene mutations: from epidermolytic hyperkeratosis to a novel variant of epidermolysis bullosa simplex.	Postepy Dermatologii i Alergologii. (Advances in Dermatology and Allergology) 2021 Dec;38(6):1032-1038. doi: 10.5114/ada.2020.98564.	MEiN 70 IF 1,664
J. Sawicka, A. Kutkowska- Każmierczak, K. Woźniak, A. Tysarowski, K. Osipowicz, J. Poznański, A.M. Rygiel, N. Braun-Walicka, K. Niepokój, J. Bał, C. Kowalewski, K. Wertheim-Tysarowska	Novel and recurrent variants of <i>ATP2C1</i> identified in patients with Hailey- Hailey disease	Journal of Applied Genetics. 2020, 25;61(2):187–193	IF 3,240 MEiN: 140
K Wertheim- Tysarowska, K Osipowicz, B Gielniewski, B Wojtaś, A Szabelska- Beręsewicz, J Zyprych- Walczak, A Mika, A Tysarowski, K Duk, A	The Epidermal Transcriptome Analysis of a Novel c.639_642dup LORICRIN Variant- Delineation of the Loricrin Keratoderma Pathology	International Journal of Molecular Sciences 2023 29;24(11):9459	IF 4,9 MEiN 140

<p>Magdalena Rygiel, K Niepokój, K Woźniak, Cezary Kowalewski, J Wierzba, K Jezela- Stanek</p>			
<p>K. Wertheim- Tysarowska, K. Osipowicz, K. Woźniak, J. Sawicka, A. Mika, A. Kutkowska- Kaźmierczak, K. Niepokój, A. Sobczyńska- Tomaszewska, B. Wawrzycki, A. Pietrzak, R. Śmigiel, B. Wojtaś, B. Gielniewski, A. Szabelska-Berezewicz, J. Zyprych-Walczak, A. M. Rygiel, A. Domaszewicz, N. Braun-Walicka, A. Grabarczyk, S. Rzońca- Niewczas, L. Ruszkowska, M. Dawidziuk, D. Domański, T. Gambin, M. Jackiewicz, K. Duk, B. Dorożko, O. Szczygielski, N. Krześniak, B. H.</p>	<p>Molecular analysis of inherited disorders of cornification in polish patients show novel variants and functional data and provokes questions on the significance of secondary findings</p>	<p>Orphanet Journal of Rare Diseases 2024, 5;19(1):413.</p>	<p>IF 3,4 MEiN 100</p>

<p>Noszczyk, E. Obersztyn, J. Wierzba, A. Barczyk, J. Castaneda, A. Eckersdorf-Mastalerz, A. Jakubiuk-Tomaszuk, P. Własienko, I. Jaszczuk, A. Jezela- Stanek, J. Klapecki, M. van Geel, C. Kowalewski, J. Bal, A. Gostyński.</p>			
<p>S. V. J. Rossel, A. Reich, A. Baniel, K. Wertheim-Tysarowska, L. H. Frommherz, D. Nolberczak, A. Lesiak, B. Kwiek, K. Osipowicz, M. W. Bekkenk, L. Spruijt, M. M. B. Seyger, M. Kołt- Kamińska, K. Giehl, J. Nartbutt, M. Vreeburg, P. M. Steijlen, E. Sprecher, M. van Geel, A. H. Gostyński.</p>	<p>Exploring shared clinical features and successful therapeutic interventions in CARD14-associated papulosquamous eruption</p>	<p>Journal of European Academy of Dermatology Venereology 2025, 39(6): e485-e489</p>	<p>IF 8,5 MEiN 140</p>

Cykl 4: Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe

Cykl czwarty obejmuje cztery publikacje dotyczące autoimmunologicznych chorób pęcherzowych

Autorzy	Tytuł	Adres bibliograficzny	Punkty
Osipowicz K., Kalinska- Bienias A., Kowalewski C., Woźniak K.	Development of bullous pemphigoid during the haemodialysis of a young man: case report and literature survey	International Wound Journal 2017,14(1):288-292. doi:10.1111/iwj.12670.	MEiN 100 IF 2,380
Osipowicz K, Kowalewski C, Woźniak K.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> and pemphigus vulgaris	Postepy Dermatologii i Alergologii. (Advances in Dermatology and Allergology) 2018 Oct;35(5):532-534. doi: 10.5114/ada.2018.72744	MEiN 70 IF 1,575
Osipowicz K, Jakubowska B, Kowalewski C, Hashimoto T, Woźniak K.	Laser Scanning Confocal Microscopy for Diagnostics of Brunsting-Perry Type Cicatricial Pemphigoid Cases, along with Review of Literature.	Journal of clinical & experimental dermatology research 2019 10, 1-5. doi:10.4172/2155-9554.1000479	MEiN: - IF: -
Osipowicz K, Szymanski K, Kowalewski C, Woźniak K.	Pemphigus vulgaris mimicking dyshidrotic eczema: A case report	Case Rep Dermatol 2025. doi.org/10.1159/000548152	MEiN: - IF 0.8

c) Przedstawienie zawartości poszczególnych publikacji wchodzących w skład cyklu 1

Stosowane skróty

DIF – ang. direct immunofluorescence; immunofluorescencja bezpośrednia

FITC – ang. fluorescein isothiocyanate; izotiocyjanian fluoresceiny

HP – histopatologia, badania histopatologiczne

LP – ang. lichen planus; liszaj płaski

MMP – ang. mucous membrane pemphigoid; pemfigoid błon śluzowych

NPV – ang. negative predictive value; ujemna wartość predykcyjna

OLP – ang. oral lichen planus; liszaj płaski jamy ustnej

OPMD – ang. oral potentially malignant disorder; dolegliwości w jamie ustnej o charakterze potencjalnie złośliwym

PPV – ang. positive predictive value; dodatnia wartość predykcyjna

REU – ang. reticular/hyperkeratotic, erosive/erythematous, ulcerative – siateczkowate/hiperkeratotyczne, nadżerkowe/rumieniowe, wrzodziejące

Wprowadzenie

Liszaj płaski (ang. lichen planus; LP) jest przewlekłą chorobą zapalną skóry (w tym owłosionej skóry głowy, tj. skalpu), paznokci i błon śluzowych. Klasyczne zmiany skórne przyjmują postać sinofiołkowych, płaskich grudek z siecią drobnych białych linii, typowo zlokalizowanych na zgięciowych powierzchniach nadgarstków, ale nierzadko mają charakter rozsiały na różnych częściach ciała. Zajęcie owłosionej skóry głowy jest istotnym czynnikiem rokowniczym, ponieważ stan zapalny w przebiegu LP w tej lokalizacji (lichen planopilaris) prowadzi do bliznowacenia skóry i nieodwracalnej utraty owłosienia, co niewątpliwie jest dla pacjentów stygmatyzujące (1). Zmianom skórnym często towarzyszy nasilony świąd (2). Liszaj płaski może występować również na błonach śluzowych jamy ustnej (ang. oral lichen planus; OLP), co dotyczy około 1% populacji (3). Jednocześnie należy podkreślić, że nie wszystkie nadżerki jamy ustnej, które generalnie występują u około 25% dorosłej populacji między 10 a 29 r.ż. (4,5), są objawem LP. Problem ten może mieć wiele różnych przyczyn, do których zalicza się: urazy mechaniczne wywołane przez szorstkie pokarmy, szczotkowanie zębów i protezy dentystyczne; infekcje wirusowe, bakteryjne lub grzybicze (6-8); czynniki genetyczne (9), ogólnoustrojowe choroby zapalne (choroba Leśniowskiego-Crohna (10), toczeń rumieniowaty układowy (11), choroba Behçeta (12)); miejscowo działające drażniące czynniki chemiczne (takie jak stosowanie wybielającej pasty do zębów, nadmierne spożycie alkoholu, palenie tytoniu) (13); oraz reakcje alergiczne lub inne niepożądane efekty leków i suplementów, żywności zawierającej konserwanty i substancje barwiące (14) lub materiałów dentystycznych. Zmiany w jamie ustnej nierzadko są jedynym lub jednym z kilku objawów autoimmunizacyjnych pęcherzowych chorób skóry, do których zaliczają się: pemfigoid bliznowaciejący, pęcherzyca, Epidermolysis bullosa (EB), pemfigoid pęcherzowy i choroby tkanki łącznej – toczeń układowy czy toczeń skórny (DLE).

Z tego względu precyzyjne diagnozowanie i różnicowanie zmian w jamie ustnej ma kluczowe znaczenie nie tylko w doborze odpowiedniej terapii, ale również w ocenie rokowania i dalszego monitorowania pacjenta. Zmiany klinicznie przypominające liszaj płaski jamy ustnej (OLP) mogą być manifestacją wielu jednostek chorobowych o odmiennym podłożu immunologicznym i histopatologicznym, takich jak zmiany polekowe (OLLs), toczeń rumieniowaty układowy i skórny, choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, leukoplakia (w tym proliferative verrucous leukoplakia), a także pemfigoid błon śluzowych, linijna dermataza IgA, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca zwykła czy paraneoplastyczny autoimmunologiczny zespół wielonarządowy (15).

W diagnostyce różnicowej LP należy również uwzględnić genodermatozy, a zwłaszcza **EB**

oraz choroby ichtiotyczne, szczególnie w przypadkach, w których zmiany na błonach śluzowych prowadzą do przewlekłe niegających się ran, a zmiany w obrębie skóry owłosionej głowy prowadzą do bliznowacenia skóry i trwałej utraty owłosienia. Obie grupy chorób są spowodowane mutacjami w genach kodujących białka strukturalne skóry, co prowadzi do zaburzenia ich budowy i funkcji, a w efekcie do zaburzeń integracji skóry (16).

W przypadku EB są to mutacje w genach kodujących białka odpowiedzialne za przyleganie warstw skóry (np. kolagen VII, keratyny 5 i 14, lamininy), natomiast w przypadku ichtioz – mutacje w genach odpowiedzialnych za procesy rogowacenia i tworzenie bariery naskórkowej (np. TGM1, ABCA12, FLG, ALOX12B). Defekty genetyczne w EB oraz ichtiozach nierzadko dotyczą również tkanek i narządów wewnętrznych, dlatego w obu grupach chorób spektrum fenotypowe jest bardzo zróżnicowane – od form łagodnych do postaci ciężkich. Obie te grupy chorób mają wczesny początek, przebieg przewlekły i często postępujący oraz duży negatywny wpływ na jakość życia. Zarówno pacjenci z EB, jak i z ichtiozami wymagają opieki wielospecjalistycznej. Ponadto u niektórych pacjentów obserwuje się nakładanie cech klinicznych EB i ichtiozy (np. ichtiozy z pęcherzami czy EB z cechami zaburzonego rogowacenia, np. EB z rogowaceniem dłoni i stóp).

Diagnostykę dodatkowo komplikują autoimmunologiczne choroby pęcherzowe, których objawy są bardzo podobne pomimo odmiennych przyczyn. W przeciwieństwie do wrodzonych genodermatoz, choroby autoimmunologiczne są nabyte i spowodowane powstawaniem przeciwciał ukierunkowanych na białka odpowiadające za połączenia komórkowe. Wszystkie te choroby objawiają się pęcherzami i nadżerkami, dając podobny obraz kliniczny pomimo pewnych różnic (poza jamą ustną) w umiejscowieniu i trwałości zmian. Wszystkie powodują też podobne powikłania, takie jak nadkażenia i bliznowacenie. Różnica polega m.in. na poziomie lokalizacji zmian w przekroju skóry: w EB (zależnie od typu) są one zlokalizowane śródskórkowo, w błonie podstawnej lub skórze właściwej; w pemfigoidzie podnaskórkowo, a w pęcherzycy śródskórkowo.

Jak widać, w samej jamie ustnej przyczyn powstawania nadżerek jest wiele, a przyczyny te mogą wahać się od błahych do zagrażających życiu, dlatego też prawidłowa diagnostyka, niezbędna do ustalenia dalszego postępowania, stanowi wyzwanie dla lekarzy. **Nie istnieje bowiem jedna skuteczna technika, która pozwoliłaby na prawidłowe zdiagnozowanie wszystkich form LP, ze 100% pewnością.** Obecnie w diagnostyce LP wciąż najczęściej wykorzystuje się badania histopatologiczne oraz techniki immunofluorescencji, natomiast mają one wiele ograniczeń, które zostały opisane poniżej.

Odrębnym, powiązanim z tym problemem jest leczenie tego rodzaju zmian na skórze głowy,

ponieważ pozostawiają one blizny zanikowe; pozbawione włosów. Chociaż leczenie świeżych owrzodzeń jest ustalone, to bardzo mało wiadomo na temat efektywności przeszczepienia włosów w bliznę spowodowaną liszajem.

Badania histopatologiczne:

- Zmiany nie zawsze dają specyficzny obraz w standardowej mikroskopii, więc liszaj nie zawsze może być jednoznacznie potwierdzony lub wykluczony w badaniu histopatologicznym.
- Badanie to może dać wynik fałszywie ujemny, jeśli materiał zostanie pobrany nieprawidłowo.
- Wynik niediagnostyczny może wystąpić w przypadku zmian nadżerkowych, ponieważ materiał uzyskany z takich zmian często nie ma typowych cech LP (17).

Techniki immunofluorescencyjne i immunohistochemiczne:

- Immunofluorescencja pośrednia i immunohistochemia nie są przydatne w diagnostyce OLP (18,19), natomiast immunofluorescencja bezpośrednia (ang. direct immunofluorescence; DIF) jest uważana za pomocne narzędzie w diagnostyce różnicowej liszaja płaskiego jamy ustnej i zmian liszajowatych jamy ustnej (20).
- W liszaju płaskim obserwuje się odkładanie fibrynogenu i dopełniacza wzdłuż błony podstawnej, bez obecności immunoglobulin innych niż ciała koloidalne. Odkładanie fibrynogenu nie jest jednak specyficzne dla OLP, ponieważ choroby zaliczane do OPMD (ang. Oral Potentially Malignant Disorder) mogą dawać podobny obraz. Co więcej, odkładanie w strefie błony podstawnej fibryny i ciałek cytoidalnych IgM-dodatnich podobnych do tych w OLP może mieć miejsce także po zażyciu niektórych leków (18).

Trudności diagnostyczne w tym obszarze skutkujące opóźnieniem leczenia są często opisywane w literaturze naukowej, co wynika z faktu, że objawy chorób autoimmunologicznych jamy ustnej są często niespecyficzne (21). Podobne obrazy mikroskopowe mogą występować w różnych stanach chorobowych, z kolei cechy histopatologiczne mogą różnić się nawet w obrębie jednej jednostki chorobowej. Przyczynami tych różnic mogą być: stan zaawansowania choroby w czasie biopsji, niedawne leczenie, obraz kliniczny i specyficzna lokalizacja anatomiczna. W konsekwencji czułość testów, również tych immunologicznych, jest niska. Prawidłową diagnozę dodatkowo komplikują czynniki biologiczne, takie jak wtórna kolonizacja zmian, szczególnie przez drożdżaki (22). Co więcej, pomimo rosnącej liczby

narzędzi ułatwiających diagnostykę, ich jakość jest dyskusyjna. Na przykład stosowanie komercyjnych testów płatkowych w celu rozróżnienia między liszajem płaskim a reakcją alergiczną na wypełnienia dentystyczne jest bardzo kontrowersyjne ze względu na fakt, że niektórzy autorzy opisują pozytywną korelację między pozytywnym wynikiem testu płatkowego a poprawą lub wygojeniem zmiany liszajowatej po wymianie amalgamatu, podczas gdy inni nie potwierdzili tego związku (23). Inne metody, takie jak obrazowanie autofluorescencyjne za pomocą VelScope, próba z kwasem octowym, chemiluminescencja oraz barwienie błękitem toluidyny, są dostępne komercyjnie, ale czułość i swoistość tych metod również jest stosunkowo niska (24). Metody diagnostyczne stosowane w różnicowaniu nadżerek jamy ustnej ulegają ciągłym modyfikacjom. Dawniej identyfikacja nadżerek jamy ustnej opierała się głównie na obrazie klinicznym, czasami wspieranym przez biopsję tkanki. Jednak należy podkreślić, że nie wszystkie przypadki charakteryzują się typowym obrazem klinicznym lub histologicznym. Rozwój diagnostyki powinien być ukierunkowany przede wszystkim na badania nad podłożem tych schorzeń na poziomie molekularnym. Ich wyniki można by następnie wykorzystać do tworzenia bardziej czułych i szybszych testów. Póki co, należy skupić się na tworzeniu narzędzi pozwalających na porównywanie analizowanych danych z tymi już istniejącymi w bazach oraz wykorzystaniu sztucznej inteligencji do analizy obrazów. Za koniecznością poprawy skuteczności metod diagnostycznych przemawia również fakt, że często zmiany w jamie ustnej okazują się mieć charakter nowotworów złośliwych, co zostaje potwierdzone dopiero przy zastosowaniu specjalistycznych technik diagnostycznych, na przykład opartych na fluorescencji (25).

Publikacja 1

Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus and Related Lesions: Sensitivity, Specificity, and Diagnostic Accuracy in a Single Diagnostic Center in Poland

Katarzyna Osipowicz, Konrad Szymański, Ewelina Pietrzyk, Emilia Milczarek, Cezary Kowalewski, Renata Górka, Katarzyna Woźniak

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Dentistry Journal, 2024, 12, 396.

Impact Factor: 2.5

Punktacja MEiN: 20

Udział habilitanta

Udział habilitanta w pierwszej publikacji pt. „*Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus and Related Lesions: Sensitivity, Specificity, and Diagnostic Accuracy in a Single Diagnostic Center in Poland*” polegał na ocenie przydatności diagnostycznej DIF u polskich pacjentów z liszajem płaskim. **Celem było obliczenie parametrów wiarygodności poszczególnych podklas przeciwciał wykorzystywanych w badaniu bezpośredniej immunofluorescencji (DIF) do ustalenia rozpoznania liszaja płaskiego w odniesieniu do wyników badania histopatologicznego jako testu referencyjnego.** Nowym aspektem niniejszej pracy jest przede wszystkim fakt, że nie było wcześniej prowadzonych podobnych badań w Polsce, natomiast opublikowane dane w tym zakresie pochodzą z innych krajów. Z tego względu celem dodatkowym było określenie czy pozytywne wyniki diagnostyki za pomocą DIF mogą być powiązane z etnicznym pochodzeniem pacjentów.

Metodyka

Badania były prowadzone w latach 2020-2023 w Klinice Dermatologii, Immunodermatologii i Wenerologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego (Dentystycznego) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Do badania włączono 66 pacjentów (17 mężczyzn i 49 kobiet), skierowanych przez dermatologów i stomatologów w celu diagnostyki zmian na błonie śluzowej jamy ustnej. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemnie zgodę na przeprowadzone procedury, a komisja bioetyczna zaakceptowała badanie (/146/25). W publikacji szczegółowo opisano wykorzystane metody

diagnostyczne: badanie histopatologiczne (z barwieniem eozyną i hematoksyliną i obrazowaniem z wykorzystaniem mikroskopu świetlnego); DIF (skrawki inkubowano z przeciwciałami przeciwko IgG, IgA, IgM, składnikowi dopełniacza C3 i fibrynogenowi związanemu z FITC, a obrazowano z wykorzystaniem mikroskopu fluorescencyjnego); test ELISA (w celu określenia stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko epitopowi NC16a antygeny BP180). W celu określenia istotności statystycznej otrzymanych wyników wykonano analizę statystyczną.

Wyniki

Wśród badanej grupy pacjentów 51 (91,1%) prezentowało nadżerki, natomiast kolejnych 51 (91,1%) wykazywało owrzodzenia w obrębie jamy ustnej (w dowolnej lokalizacji). Obustronne nadżerki na błonie śluzowej policzków, charakterystyczne dla LP, zaobserwowano u 36 pacjentów (62,0%), a obustronne białe plamy na błonie śluzowej policzków stwierdzono u 39 pacjentów (73,4%).

Najważniejsze obserwacje wynikające z pracy

- Spośród 66 pacjentów włączonych do badania, z podejrzeniem LP na podstawie obrazu klinicznego, u 33 pacjentów (50,0%) potwierdzono to rozpoznanie badaniem histopatologicznym, tzn. stwierdzono cechy charakterystyczne dla LP.
- **Profil DIF całkowicie typowy dla LP (C3+, F+) był obecny u 7 pacjentów, wśród których 4 (57,1%) miało dodatni wynik HP, a 3 osoby (42,9%) miały wynik ujemny.**
- Ogółem 14 pacjentów z potwierdzoną LP w HP miało dodatni wynik dla F1, a 12 pacjentów miało dodatni wynik dla F2, co stanowi odpowiednio 42,4% i 36,4% osób z dodatnim wynikiem HP.
- **U 26 (78,8%) pacjentów z ujemnym wynikiem HP dla liszaja płaskiego i 19 (57,6%) pacjentów z dodatnim HP nie zaobserwowano dodatniego fibrynogeny.**
- Oba dodatnie fibrynogeny były obecne u 6 (18,2%) pacjentów z ujemnym HP i 12

(36,4%) pacjentów z dodatnim HP.

- **Wszyscy pacjenci, którzy uzyskali dodatni wynik testu F1, mieli jednocześnie dodatni wynik testu F2.**
- DIF C3 był dodatni u 6 (18,2%) pacjentów.
- U 50% osób (6/12) z dodatnim wynikiem DIF dla C3 został on potwierdzony przez HP.
- Wśród 21 i 18 osób z dodatnim wynikiem DIF odpowiednio dla F1 lub F2 wskaźnik potwierdzenia histopatologicznego wynosił 66,7% w obu przypadkach.
- Jeden pacjent miał profil charakterystyczny dla tocznia (tylko IgM+), ale z wynikiem HP typowym dla LP.
- U dwóch pacjentów wykazano dodatni DIF w zakresie liniowych złogów C3 i IgG w błonie podstawnej, przy czym u jednego z nich stwierdzono również linijne złogi IgA, a u drugiego pacjenta stwierdzono dodatnią reakcję przeciwciał krążących z antygenem BP180 metodą ELISA. Te wyniki, w połączeniu z obrazem klinicznym, doprowadziły do wykluczenia LP i pozwoliły na rozpoznanie pemfigoidu bliznowaciejącego jamy ustnej (MMP).
- MMP zdiagnozowano również u trzeciego pacjenta na podstawie liniowej fluorescencji C3.
- Czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna, ujemna wartość predykcyjna i ogólna dokładność diagnostyczna były najwyższe w przypadku obecności złogów fibrynogenu, odpowiednio 36% i 42%, 79% i 82%, 67% i 67%, 58% i 56% oraz 61% i 59%.

Komentarz

W badaniu fałszywie ujemny wynik badania histopatologicznego był możliwy w przypadku: 1) pacjenta, który miał złogi fibrynogenu z ujemnym wynikiem histopatologicznym; 2) dwóch pacjentów, którzy mieli ujemne wyniki histopatologiczne, ale dodatni wynik ELISA, ponieważ wykluczono pemfigoid na podstawie objawów klinicznych; 3) pacjenta, który miał ujemny wynik HP, ale miał złogi fibrynogenu typu 1. Uznając histopatologię za badanie referencyjne, przeprowadziliśmy ocenę wyników DIF i ELISA względem BP180 jako testu diagnostycznego. Ocena ta wykazała, że **spośród testów immunologicznych stosunkowo najbardziej wiarygodny jest test DIF**

ukierunkowany na wykrywanie złogów fibrynogenu 1 i 2. Wykazano, że DIF ukierunkowany na złogi fibrynogenu 1 i 2 miał tendencję do wiązania się z wynikiem histopatologicznym, ale bez przekraczania progu istotności statystycznej, podczas gdy inne testy immunologiczne nie wykazały istotnego związku z wynikiem HP. Pozytywny wynik tego testu pozwala na potwierdzenie choroby z około 66% pewnością, podczas gdy wynik negatywny definitywnie ją wyklucza z około 57% pewnością. Ogólna dokładność diagnostyczna tego testu w naszym eksperymencie wyniosła około 60%. Wartości predykcyjne innych metod nie przekroczyły 50%, przy czym znacznie większa przydatność dotyczyła raczej wykluczenia choroby niż jej potwierdzenia. Z tego względu analiza nie potwierdziła przydatności DIF jako alternatywy dla HP; te same wnioski zostały właśnie opublikowane przez innych autorów (26). Wyniki wskazują na komplementarność wyników HP i testów immunologicznych oraz konieczność jednoczesnego stosowania obu metod lub powtarzania HP w przypadku wątpliwości. W niektórych przypadkach dodatkowe oceny immunologiczne, takie jak test splitu skórny (ang. *salt split skin*), immunoblot/immunoprecypitacja i testy ELISA, mogą być konieczne do ustalenia ostatecznej diagnozy i odróżnienia liszaja płaskiego jamy ustnej od innych chorób pęcherzowych, w szczególności pemfigoidu błon śluzowych, chociaż metody te mogą być kosztowne, czasochłonne i nie są powszechnie dostępne.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej bezpośredniej immunofluorescencji (DIF) w liszaju płaskim jamy ustnej w populacji polskiej oraz określenie jej przydatności w porównaniu z badaniem histopatologicznym, a także w różnicowaniu OLP z innymi chorobami pęcherzowymi.

Nasze badania wykazały, że DIF charakteryzuje się umiarkowaną dokładnością diagnostyczną najwyższą w przypadku oceny złogów fibrynogenu, które najczęściej korelowały z wynikami histopatologicznymi i umożliwiały dodatkowo rozpoznanie pemfigoidu błon śluzowych. Nasze obserwacje wskazują, że inne markery immunologiczne (C3, immunoglobuliny) miały ograniczoną wartość predykcyjną, co potwierdza potrzebę traktowania DIF jako metody komplementarnej, a nie zastępczej wobec HP.

Zbieżne z doniesieniami literaturowymi wyniki podkreślają znaczenie kliniczne równoczesnego stosowania obu metod, szczególnie w diagnostyce różnicowej OLP i wczesnym wykrywaniu MMP.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 2

Does the location of erosions or white patches within the oral cavity allow for predicting the outcome of its histopathological examination?

Katarzyna Osipowicz, Piotr Turkowski

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Journal of Clinical Medicine, J. Clin. 2025, 14(12), 4076; <https://doi.org/10.3390/jcm14124076>

Impact Factor: 3.0

Punktacja MEiN: 140

Druga publikacja pt. „Does the location of erosions or white patches within the oral cavity allow for predicting the outcome of its histopathological examination?”

Habilitant określił czy charakter i lokalizacja zmian chorobowych są wystarczającymi parametrami do skutecznego diagnozowania zmian na błonach śluzowych w obrębie jamy ustnej. **Celem pracy była ocena korelacji między lokalizacją zmian w jamie ustnej a wynikami badań histopatologicznych (HP) u pacjentów z liszajem płaskim jamy ustnej (OLP).** Motywacją do przeprowadzenia tej części badań była korelacja między liczbą, lokalizacją w jamie ustnej, cechami wizualnymi i ostateczną diagnozą. Współczynnik zgodności pomiędzy obrazem klinicznym zmian a ich cechami histopatologicznymi wahał się najczęściej od 50 do 80%, natomiast można było zauważyć, że dla pewnych lokalizacji ten współczynnik jest wyższy (dno jamy ustnej, błona śluzowa policzka i warg – ponad 80%), natomiast dla innych lokalizacji (np. dziąsła) jest dużo niższy (66,1%).

W literaturze podkreśla się, że zmiany białe (tzw. white patches, odpowiadające mlecznym, siateczkowatym prążkom charakterystycznym dla postaci retikularnej OLP) oraz zmiany czerwone (rumieniowe i nadżerkowe) charakteryzują się wysoką skutecznością diagnostyczną, osiągając wskaźnik zgodności kliniczno-histopatologicznej na poziomie około 86,1%. W przeciwieństwie do nich, zmiany barwnikowe (pigmented lesions), obejmujące przebarwienia melanotyczne lub rzadziej hemosyderotyczne, wykazują znacznie niższy odsetek zgodności, wynoszący około 47,1%. W obu kategoriach – zarówno białych, jak i czerwonych zmian – najczęściej potwierdzanym histopatologicznie rozpoznaniem był liszaj płaski jamy ustnej (OLP), dla którego odnotowano najwyższy wskaźnik zgodności (88,6%). Zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa, OLP najczęściej lokalizuje się obustronnie, zwłaszcza na

błonie śluzowej policzków (27).

We wszystkich publikacjach cytowanych w części teoretycznej autorzy ograniczali się do przedstawiania wyników w formie statystyk opisowych, nie analizując kluczowych parametrów jakości diagnostycznej. Brakowało tym samym oceny, w jakim stopniu konkretne lokalizacje zmian mogą realnie wspierać lekarza w procesie rozpoznawania liszaja płaskiego jamy ustnej. Celem naszego badania była więc ilościowa analiza korelacji pomiędzy lokalizacją zmian a wynikiem histopatologicznym OLP, obejmująca ocenę czułości, swoistości oraz wartości predykcyjnych. Uzyskanie tych danych pozwoliło nie tylko na określenie wartości badania z perspektywy statystycznej, ale przede wszystkim na nadanie im praktycznego znaczenia klinicznego jak wskazanie lokalizacji zmian, które mogą stanowić wiarygodne kryterium wspomagające diagnostykę, zwłaszcza w sytuacjach trudnych diagnostycznie, przy niejednoznacznym wyniku histopatologicznym lub gdy biopsja nie jest możliwa do wykonania.

Metodyka

Badanie miało charakter obserwacyjny. Pacjenci (66 osób, w tym 17 mężczyzn i 49 kobiet) uczestniczący w badaniu byli diagnozowani i leczeni w ramach rutynowej opieki w Klinice Dermatologii i Wenerologii WUM. Wszyscy pacjenci mieli niecharakterystyczne zmiany w jamie ustnej (nadżerki, zmleczenia – zmiany, które mogą być objawem OLP). Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na wykonywane procedury medyczne, a komisja bioetyczna wyraziła zgodę na badanie (AKBE/146/25). Protokół obejmował wywiad lekarski, badanie fizykalne i standardowe badanie histopatologiczne pod mikroskopem świetlnym. Zebrane dane opisano za pomocą statystyk opisowych (częstość, odsetek) i utworzono tabelę kontyngencji. Rozkład porównano za pomocą testu chi-kwadrat (Statistica 13, Tibco), z poziomem istotności ustalonym na 0,05; poziomy istotności między 0,05 – 0,1 interpretowano jako tendencje w kierunku zależności. Wskaźniki jakości testów diagnostycznych obliczono za pomocą kalkulatora oceny testów diagnostycznych (MedCalc Software) i wyrażono jako wartości procentowe z 95% przedziałami ufności.

Wyniki

Wśród badanych pacjentów 51 osób (91,1%) wykazywało nadżerki, a 51 (91,1%) owrzodzenia w obrębie jamy ustnej, niezależnie od lokalizacji. Obustronne nadżerki błony śluzowej policzków stwierdzono u 36 pacjentów (62,0%), co stanowi charakterystyczny obraz kliniczny liszaja płaskiego jamy ustnej. Natomiast u 39 pacjentów (73,4%) odnotowano obecność obustronnych zmian typu leukoplakii (białych plam) na błonie śluzowej policzków. W analizowanej przez nas kohorcie tylko 33 pacjentów (50,0%) otrzymało histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania OLP. Nadżerki na dziąśle żuchwy ($p=0,0086$), białe plamy na prawej błonie śluzowej policzka ($p=0,03197$), białe plamy pod językiem ($p=0,0397$), białe plamy na dziąśle szczęki ($p=0,0228$), białe plamy na dziąśle żuchwy ($p=0,0062$), białe plamy na górnej wardze ($p=0,0226$) i białe plamy obustronnie na błonie śluzowej policzka ($p=0,0104$) występowały istotnie częściej u pacjentów z dodatnim wynikiem badania histopatologicznego. Ponadto, nadżerki pod językiem ($p=0,0580$), nadżerki na górnej wardze ($p=0,0870$), białe plamy na lewej błonie śluzowej policzka ($p=0,0590$) wykazywały trend w kierunku istotności. Z wyjątkiem białych plam na błonie śluzowej policzka, wszystkie inne cechy wykazywały negatywny związek z rozpoznaniem histopatologicznym OLP. W rezultacie białe plamy na błonie śluzowej policzka są najlepszym predyktorem rozpoznania histopatologicznego OLP, z czułością 91,3% (95% CI 71,96-98,93) i ujemną wartością predykcyjną 85,7% (95% CI 59,79-96,0). Wszystkie dane zostały przedstawione w publikacji w tabelach zbiorczych.

Komentarz

Analiza wykazała związek między lokalizacją zmian w błonie śluzowej a wynikiem badania histopatologicznego. Ponadto zauważyliśmy, że żaden z pacjentów z nadżerką lub białą plamą zlokalizowaną pod językiem lub na górnej wardze, lub z białymi plamami na dziąsłach szczęki lub żuchwy, nie miał pozytywnego wyniku histopatologicznego dla OLP. **Było to zaskakujące odkrycie, ponieważ wiele artykułów przeglądowych często wskazuje te lokalizacje zmian jako możliwe w tej diagnozie (28–30).** Co więcej, nasze wyniki uszczegóławiają ilościowo wcześniejsze doniesienia literaturowe wskazujące, że błona śluzowa policzka jest najczęściej dotkniętym miejscem. **Stwierdziliśmy, że największą wartość diagnostyczną przypisywano obecności owrzodzeń na błonie śluzowej policzków.** Pod względem

ujemnej wartości predykcyjnej objaw ten znacznie przewyższa nawet obecność złogów fibrynogenu wykrywanych metodą DIF (88,89% vs. 57,78% i 56,25%), a pod względem dodatniej wartości predykcyjnej pozostaje tylko nieznacznie w tyle (50,0% vs. 66,67%), wyraźnie odróżniając się od innych lokalizacji owrzodzeń i zmian, które opisano wcześniej. Ograniczeniem badania była stosunkowo niewielka liczebność próby oraz rekrutacja pacjentów wyłącznie z jednego ośrodka. Mimo to wyniki wskazują, że w realiach codziennej praktyki klinicznej, przy ograniczonej liczbie chorych pozostających w obserwacji jednego lekarza, należy zachować szczególną ostrożność w formułowaniu wniosków dotyczących charakteru zmian jedynie na podstawie ich lokalizacji.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była ocena czy lokalizacja i charakter zmian chorobowych w jamie ustnej mogą stanowić wiarygodne kryterium wspomagające diagnostykę liszaja płaskiego jamy ustnej (OLP) w odniesieniu do wyników histopatologicznych. Nasze badania wykazały, że białe plamy na błonie śluzowej policzka charakteryzują się najwyższą wartością diagnostyczną z czułością 91,3% i ujemną wartością predykcyjną 85,7%, przewyższającą nawet wyniki uzyskiwane metodą DIF.

Nasze obserwacje wskazują, że zmiany zlokalizowane na dziąsłach, pod językiem czy na górnej wardze nie korelują dodatnio z rozpoznaniem histopatologicznym OLP, co podważa część wcześniejszych założeń teoretycznych.

Dotychczasowa literatura w większości ograniczała się do opisowych analiz częstości, bez wyznaczania parametrów jakości diagnostycznej, dlatego nasze wyniki wnoszą nową wartość ilościową i praktyczną.

Znaczenie kliniczne pracy polega na wskazaniu, że lokalizacja zmian, zwłaszcza na błonie śluzowej policzków, może być użytecznym kryterium wspierającym decyzję o rozpoznaniu OLP i ułatwiać diagnostykę różnicową w sytuacjach trudnych diagnostycznie.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 3

Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus

Osipowicz Katarzyna, Turkowski Piotr, Zdolińska-Malinowska Izabela

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: *Diagnostics* (Basel). 2024;14(14):1525.

Impact Factor: 3.0

Punktacja MEiN: 70

Celem habilitanta w trzeciej publikacji pt. „*Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus*” było połączenie historii medycznej i DIF w celu stworzenia nowego wieloczynnikowego modelu diagnostycznego opartego na sztucznej sieci neuronowej (ANN), integrującego dane kliniczne (m.in. lokalizacja zmian, obecność stresu w momencie ich wystąpienia).

Metodyka

W badaniu wzięło udział 80 pacjentów: 63 (78,8%) kobiet i 17 (21,2%) mężczyzn. Analiza danych została wykonana w oparciu o standardowe testy statystyczne, automatyczne sieci neuronowe zostały wykorzystane jako alternatywa dla analizy wielowymiarowej. Oceniano następujące zmienne: płeć, wiek w dniu wystąpienia zmian, DIF IgG, DIF IgA, DIF IgM, DIF C3, DIF F1, DIF F2, zmiany na wargach, zmiany na paznokciach, stres w okresie badania, stres w momencie wystąpienia zmian, objawy ze strony narządów płciowych, nadżerki na podniebieniu, nadżerki na błonie śluzowej policzka (prawa strona/lewa strona), nadżerki na języku, nadżerki pod językiem, nadżerki na dziąsłach szczęki, nadżerki na dziąsłach żuchwy, nadżerki na wardze górnej, nadżerki na wardze dolnej, białe plamy na podniebieniu, nadżerki na błonie śluzowej policzka (prawa strona/lewa strona), białe plamy na języku, białe plamy pod językiem, białe plamy na dziąśle szczęki, białe plamy na dziąśle żuchwy, białe plamy na dolnej wardze, białe plamy na górnej wardze, pacjent wcześniej leczony przez dermatologa, pacjent wcześniej leczony przez dentystę, pacjent wcześniej leczony przez lekarza ogólnego, jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie, przyjmowanie suplementów, przyjmowanie ziół, przyjmowanie

jakichkolwiek leków, stan uzębienia, palenie tytoniu, nitkowanie zębów, stosowanie płynu do płukania jamy ustnej.

Wyniki

Liszaj został potwierdzony badaniem histopatologicznym (tj. próbka wykazywała cechy charakterystyczne dla tej choroby) u 4 (5,0%) uczestników badania, a nie został potwierdzony u 57 (71,2%). Jednocześnie liszaj został wykluczony u 31 (38,8%) (próbka wykazywała cechy charakterystyczne dla innej choroby), a nie został wykluczony u 30 osób (37,5%); u pozostałych uczestników wyniki badania były niediagnostyczne.

Najważniejsze wnioski szczegółowe

- Częstość występowania DIF IgG, DIF IgA, DIF IgM, DIF C3, DIF F1, DIF F2 nie różniła się istotnie między osobami z potwierdzonym lub niepotwierdzonym liszajem ani między osobami z wykluczonym lub niewykluczonym liszajem.
- DIF IgG, DIF IgM lub DIF IgA nie wykazywały związku z wynikiem DIF F1 lub DIF F2.
- Wszystkie badane markery były ujemne u większości pacjentów (n=37, 61,7%).
- **Stwierdzono korelację między wynikiem DIF F1 i DIF F2 a wynikiem DIF C3 (dodatni wynik DIF F1 zwiększał prawdopodobieństwo dodatniego wyniku DIF C3+ czterokrotnie, podczas gdy dodatni wynik DIF F2 zwiększał to prawdopodobieństwo prawie pięciokrotnie).**

Komentarz

Badanie potwierdziło wcześniejsze obserwacje (z publikacji 2) dotyczące związku między lokalizacją zmian a rozpoznaniem liszaja. Warto zwrócić uwagę na fakt, że nadżerki lub białe plamy pod językiem wykluczały tę diagnozę, natomiast nadżerki na dziąśle żuchwy znacząco zmniejszały ryzyko liszaja, ale go nie wykluczały. W badaniu stres był istotnym czynnikiem predykcyjnym dla zmian zidentyfikowanych jako liszaj niewykluczony (OLP *not excluded*). Nie potwierdzono jednak istotności tej zmiennej dla przypadków liszaja potwierdzonych w HP. Należy również pamiętać, że stres nie jest czynnikiem specyficznym dla liszaja płaskiego. Sytuacje stresowe mogą wywoływać przejściowy wzrost stężenia kortyzolu w ślinie i stymulować aktywność

immunoregulacyjną poprzez zwiększenie liczby leukocytów i komórek NK w miejscach zapalnych, a także produkcję cytokin i przeciwciał, które są powszechnie obserwowane podczas rozwoju nadżerek jamy ustnej (31–34). W naszym badaniu żaden z czterech pacjentów z OLP potwierdzonym w HP nie miał pozytywnego wyniku DIF. Co ciekawe, uzyskany odsetek znacznie różni się od wyników innych autorów, natomiast ze względu na małą liczebność grupy badanej, nie można uznać istotności tego wyniku. Wyniki wskazują na ograniczenia stosowania DIF w diagnostyce liszaja płaskiego, ze względu na złożoną etiopatogenezę tej choroby oraz wiele fenotypów.

Stworzenie użytecznego diagnostycznie narzędzia opartego na zebranych przez nas zestawie danych okazało się niemożliwe na tym etapie. Testy z wykorzystaniem sieci neuronowych były skuteczne w 71% przypadków. Wartość ta jest zbyt niska, aby na tej podstawie rekomendować stworzenie użytecznego klinicznie narzędzia, ale dalsze prace nad optymalizacją modelu na większej liczbie przypadków i pozyskaniu nowych zmiennych (w szczególności po uwzględnieniu większej liczby pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie liszajem, co pozwoli na zmianę zmiennej zależnej) potencjalnie mogą doprowadzić do stworzenia takiego narzędzia, szczególnie, jeśli zostaną połączone dane zebrane przez wielu autorów. **Należy jednak pamiętać, że sieci neuronowe, które znalazłyby zastosowanie w praktyce klinicznej, spełniają kryteria wyrobu medycznego i podlegają wszystkim wynikającym z tego regulacjom.** Pomimo trudności związanych z opracowaniem i ewentualną rejestracją skutecznych sieci neuronowych, ich zastosowanie mogłoby pomóc w rozwiązaniu problemów związanych z klasyfikacją i diagnozą OLP, ale w tym celu konieczne jest znalezienie lepszych predyktorów niż te zebrane w naszym badaniu.

Badanie ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, było tylko czterech pacjentów z liszajem potwierdzonym w HP. Biorąc pod uwagę, że istnieje sześć rodzajów liszaja, nasza próba nie odzwierciedla wszystkich fenotypów tej choroby. Nie zebrano również szczegółowych danych na temat lokalizacji i charakteru złogów fibrynogenu w komórce, co zapewniłoby kolejną zmienną, którą można by uwzględnić w analizie. Co więcej, w wielu przypadkach biopsje nie były wykonywane lub wyniki były niediagnostyczne, co zawężyło zestaw danych do analizy. Choć histopatologia jest złotym standardem, badanie to może również dawać niejednoznaczne wyniki. Niemniej jednak, badania tego typu są rzadkie w literaturze, więc pomimo tych ograniczeń, wnoszą one pewien wkład w obecny stan wiedzy, przynajmniej poprzez rozszerzenie puli pacjentów opisanych w

ten sposób. Co więcej, nasza analiza uzupełnia publikację Mao i wsp. z 2022 r. (35), której autorzy ocenili korelację IgG, IgM, IgA, C3 i C4 między sobą oraz z wynikiem REU i wynikami cytometrii przepływowej, ale nie uwzględnili fibrynogenu.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy było stworzenie modelu diagnostycznego liszaja płaskiego jamy ustnej opartego na sztucznej sieci neuronowej, integrującego dane kliniczne, historię medyczną i wyniki DIF. Badanie potwierdziło trudności diagnostyczne OLP, histopatologicznie rozpoznano go jedynie u 4 pacjentów, większość markerów DIF była ujemna, choć zauważono korelację pomiędzy wynikami F1/F2 a C3 oraz wpływ lokalizacji zmian na prawdopodobieństwo rozpoznania. Stres wykazywał znaczenie jedynie w grupie „OLP niewykluczony”, co wskazuje na jego niespecyficzny charakter. Sieci neuronowe osiągnęły skuteczność 71%, co podkreśla potrzebę dalszych badań na większych grupach w celu opracowania użytecznego klinicznie narzędzia diagnostycznego.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 4

Erosive and bullous oral lesions: diagnostic challenges and clinical algorithms

Osipowicz Katarzyna, Turkowski Piotr.

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Open Dentistry Journal 2025, przyjęte do druku, nr DOI w oczekiwaniu

Impact Factor: 0.6

Punktacja MEiN: 70

Udział habilitanta w pierwszej z cyklu publikacji będącej częścią cyklu pt. „*Erosive and bullous oral lesions: diagnostic challenges and clinical algorithms*” polegał na opisie dotychczasowego stanu wiedzy na temat poszczególnych metod diagnostycznych (w tym opartych na sztucznej inteligencji) stosowanych w diagnostyce zmian nadżerkowych i pęcherzowych w jamie ustnej, z uwzględnieniem oficjalnych wytycznych publikowanych przez różne instytucje.

W części teoretycznej pracy habilitant ustalił, że kryteria diagnostyczne publikowane na przestrzeni lat przez różne instytucje o zasięgu międzynarodowym (WHO, *American Association of Oral Medicine, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology*, Europejskie Forum Dermatologiczne wraz z Europejską Akademią Dermatologii i Wenerologii) oraz wytyczne publikowane w poszczególnych krajach (m.in. Francji i Chinach) są niewystarczające i mogą prowadzić do błędnej diagnozy. Przykładowo, zdaniem zespołu, przestrzeganie francuskich wytycznych naraża pacjentów na ryzyko braku diagnozy chorób, które nieleczone mogą mieć poważne konsekwencje zdrowotne, w zamian za wątpliwą korzyść w postaci uniknięcia badania o stosunkowo niskim ryzyku. W praktyce klinicznej zdiagnozowano MMP (ang. *mucous membrane pemphigoid*) u dwóch pacjentów na bardzo wczesnym etapie wyłącznie poprzez jednoczesne wykonanie badań histopatologicznych i DIF u pacjentów z podejrzeniem OLP. Umożliwiło to rozpoczęcie leczenia na bardzo wczesnym etapie i ochronę pacjenta.

W tej publikacji udział habilitanta polegał na wykorzystaniu algorytmów jako narzędzi diagnostycznych. Pomimo ich intensywnego rozwoju, algorytmy wciąż mają wiele wad i są niewystarczające do skutecznej diagnostyki. Przykładowo, algorytm opublikowany w 2019 przez Bilodeau i Lalla bierze pod uwagę jedynie objawy kliniczne (36). Inni autorzy z kolei pomijają objawy kliniczne i biorą pod uwagę jedynie

objawy badań histopatologicznych i immunologicznych (37) lub skupiają się jedynie na wybranych jednostkach chorobowych (38).

W ocenie habilitanta znane algorytmy nie są wystarczające, co stanowiło główną motywację do stworzenia schematu diagnostycznego, będącego odpowiedzią na niekompletne i niewystarczające wytyczne odnośnie do diagnostyki różnych form liszaja płaskiego.

W części teoretycznej pracy znalazło się ponadto obszernie opracowanie w formie tabeli, w której dokonano porównania ze sobą najczęściej występujących w obrębie jamy ustnej jednostek chorobowych (liszaj płaski, pemfigoid błon śluzowych, pęcherzyca zwykła, toczeń, zmiany liszajowate będące konsekwencją reakcji nadwrażliwości, rumień wielopostaciowy, choroba Behçeta, ropne przerostowe zapalenie jamy ustnej, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna, opryszczka, herpangina, choroba dłoni, stóp i jamy ustnej, martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł, kiła pierwotna, kiła wtórna, kandydoza, nawracające afty, przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, dysplazje, nowotwory, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, urazy mechaniczne i keratoza). W zestawieniu uwzględniono takie kryteria jak: wygląd zmiany (powierzchnia, kształt, wielkość, kolor), typowa lokalizacja w jamie ustnej oraz innych miejscach, inne cechy charakterystyczne, gojenie (czas i przebieg), cechy histopatologiczne, cechy immunologiczne oraz leczenie. **Opracowanie tego zestawienia było konieczne do usystematyzowania wiedzy przed stworzeniem schematu diagnostycznego, który jest jednym z ważniejszych osiągnięć prezentowanych w niniejszym Autoreferacie.**

Udział habilitanta w przygotowaniu niniejszej pracy był następujący: przeszukanie literatury przedmiotu, dokonanie analizy i syntezy informacji, opracowanie schematu od strony merytorycznej i przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu.

Współautorzy dostarczyli kilka dodatkowych pozycji literaturowych, zgłosili drobne uwagi do pierwszej wersji artykułu i zapewnili wsparcie techniczne w opracowaniu ryciny.

Schemat diagnostyczny

Opracowany schemat diagnostyczny jest kluczowym osiągnięciem zamykającym cykl publikacji pt. „Stworzenie schematu diagnostycznego pomocnego w diagnostyce różnych postaci liszaja płaskiego”. Diagnostyka rozpoczyna się od momentu stwierdzenia obecności nadżerki w jamie ustnej pacjenta. Pierwszym krokiem jest **określenie wyglądu zmiany**. Jeśli klinicznie przypomina „biało-czerwoną plamkę/guzek z czerwoną powierzchnią błony śluzowej, centralnym owrzodzeniem i stwardnieniem podstawy lub brzegów zmiany” należy wykonać biopsję, aby potwierdzić (bądź wykluczyć) podejrzenie liszaja płaskiego. Jeśli natomiast zmiana ma inną niż opisana powyżej morfologię, należy **określić, czy pacjent wykazuje inne objawy ogólnoustrojowe**. Jeśli tych **objawów nie ma**, to być może zmiana może mieć charakter: A) nadżerki powstałej w wyniku działania drażniących czynników chemicznych lub mechanicznych; B) nadżerki będącej skutkiem przyjmowania niektórych leków stosowanych w onkologii, reumatologii i transplantologii; C) pojedynczej rany; D) zmiany, która nie odpowiada żadnemu z powyższych wariantów (prawdopodobne rozpoznanie: erytroplakia/leukoplakia). W przypadku c) należy rozważyć dodatkowe czynniki takie jak: czas gojenia (w przeciągu dwóch tygodni czy dłużej?), lokalizację zmian (błony śluzowe skeratynizowane lub nieskeratynizowane, skóra, dziąsła itp.) oraz inne czynniki, jak występowanie objawu Nikolskiego (spełzania naskórka podczas pocierania). W ten sposób można zdiagnozować takie jednostki jak: pęcherzyca zwykła, pemfigoid błon śluzowych, liszaj płaski nadżerkowy, reakcje liszajowate na stomatologiczne materiały odtwórcze, afta (*major aphthous ulcer* oraz *minor aphthous ulcer*), opryszczka, rumień wielopostaciowy. Jeśli **objawy ogólnoustrojowe występują**, należy wziąć pod uwagę ich rodzaj i od tego uzależnić dalszą diagnostykę. A) Objawy oczne mogą wskazywać np. na chorobę Behçeta, zespół Sjörgena czy BMMP (*benign mucous membrane pemphigoid*). Diagnostyka się je na podstawie występowania dodatkowych objawów oraz testów laboratoryjnych. B) Objawy ze strony układu moczowo-płciowego mogą wskazywać np. na syndrom MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*), chorobę Behçeta (jeśli współwystępują objawy oczne lub wynik testu partergii jest pozytywny). C) Objawy skórne w postaci wysypki mogą wskazywać np. na chorobę dłoni, stóp i jamy ustnej. Inne objawy skórne, nasilające się po spożyciu glutenu, mogą wskazywać na chorobę Duhringa. W przypadku zmian skórnych istotne jest stosowanie dodatkowej

diagnostyki: DIF i technik histopatologicznych. Wynik testów DIF pozwala m.in. na rozróżnienie pęcherzycy, linijnej dermatozy IgA i przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej. Z kolei wyniki badań histopatologicznych pozwalają zdiagnozować więcej jednostek chorobowych. Na przykład w przypadku występowania pęcherzy podnabłonkowych, należy w kolejnym kroku określić, czy występuje objaw Nikolskiego. W przypadku występowania tego objawu na dziąsłach można zdiagnozować pemfigoid błon śluzowych, natomiast przy negatywnym wyniku należy wykonać dodatkowe badania i na podstawie ich wyników rozważać występowanie: choroby Duhringa, linijnej dermatozy IgA, pemphigoidu błon śluzowych, pemphigoidu pęcherzowego i pęcherzowego oddzielania się naskórka. W przypadku, kiedy pęcherze lokalizują się śród nabłonkowo, na podstawie wyników dodatkowych badań można diagnozować: pęcherzycę zwykłą, pęcherzycę liściastą czy pęcherzycę paraneoplastyczną. W przypadku występowania pęcherzy śród nabłonkowych oraz podnabłonkowych lub rozszczepu ze znacznym wysiękiem zapalnym, prawdopodobnym wynikiem diagnostycznym może być rumień wielopostaciowy. Z kolei występowanie ciałek Civette'a pozwala przypuszczać, że diagnozowana zmiana to objaw **liszaja płaskiego**. D) Występowanie objawów ze strony układu pokarmowego może sugerować z kolei: chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Duhringa. E) Objawy, takie jak gorączka i ogólne złe samopoczucie, w połączeniu z innymi objawami, mogą wskazywać na inne jednostki chorobowe. W przypadku występowania pęcherzy na dłoniach i stopach, można mówić o chorobie dłoni, stóp i jamy ustnej. Kiedy na dłoniach i stopach nie ma pęcherzy, ale chory cierpi na wysypkę i bóle stawów, a zmiany są rozsiane, atypowe, płaskie z pęcherzem w centralnym punkcie i zaawansowanym ubytkiem błon śluzowych, można podejrzewać toksyczną nekrolizę naskórka lub zespół Stevensa i Johnsona (w zależności od zajmowanego obszaru ciała). Kiedy pęcherze lokalizują się na podniebieniu i w gardle, można podejrzewać herpanginę. Natomiast, kiedy głównym objawem jest leukocytoza i delikatne rumieniowe guzki skórne, być może chory cierpi na zespół Sweeta. Neutropenia występująca w cyklach 21-dniowych, bóle stawów, zakażenia bakteryjne mogą z kolei sugerować cykliczną neutropenię (zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco).

Oczywiście przedstawiony powyżej opis jest znacznie uproszczony. Jak widać na załączonym schemacie, często różne objawy występują jednocześnie i ważne jest, żeby lekarz diagnosta patrzył na swojego pacjenta holistycznie i nie ignorował objawów

ogólnoustrojowych, które mogą stanowić cenną wskazówkę, co do kierunku dalszej diagnostyki i leczenia.

Pełny schemat diagnostyczny jest dostępny online pod adresem:

<https://miro.com/app/board/uXjVMtK3yOk=/>

Podsumowanie publikacji

Celem pracy było usystematyzowanie wiedzy oraz ocena przydatności dostępnych metod diagnostycznych, w tym algorytmów opartych na sztucznej inteligencji, w diagnostyce zmian nadżerkowych i pęcherzowych w jamie ustnej. Analiza wykazała, że kryteria i wytyczne publikowane przez różne instytucje (WHO, AAOM, EADV, krajowe towarzystwa) są niekompletne i mogą prowadzić do błędnych rozpoznań, czego przykładem jest ryzyko pominięcia wczesnych przypadków MMP przy stosowaniu zaleceń francuskich. Zestawienie najczęściej występujących jednostek chorobowych pozwoliło na porównanie ich cech klinicznych, histopatologicznych i immunologicznych, co było podstawą do opracowania nowego schematu diagnostycznego. Schemat umożliwia różnicowanie m.in. liszaja płaskiego, pemfigoidu błon śluzowych, pęcherzycy zwykłej, tocznia oraz zmian reaktywnych, uwzględniając zarówno objawy miejscowe, jak i ogólnoustrojowe. Wnioskiem pracy jest konieczność holistycznej diagnostyki, opartej na jednoczesnym wykorzystaniu badań klinicznych, histopatologicznych i DIF, z uwzględnieniem szerszego spektrum chorób niż dotychczasowe algorytmy.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszego schematu był następujący: zbieranie danych, opracowanie danych.

Publikacja 5

Hair Transplantation for Lichen Planopilaris: A Case Series of Five Patients

Katarzyna Osipowicz, Piotr Turkowski, Katarzyna Woźniak, Cezary Kowalewski, Janusz Pach, Piotr Regulski

Journal of Clinical Medicine 2025, 14(17), 6199; <https://doi.org/10.3390/jcm14176199>

Impact Factor: 3.0

Punktacja MEiN: 140

W piątej publikacji będącej częścią cyklu pt. „Hair Transplantation for Lichen Planopilaris: A Case Series of Five Patients” **habilitantka opisała wyniki leczenia pięciu pacjentów z liszajem płaskim mieszkowym (ang. lichen planopilaris - LPP), u których wykonano przeszczep włosów przy użyciu techniki ekstrakcji jednostek mieszkowych.** Wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę, a komisja bioetyczna wyraziła zgodę na eksperyment (AKBE/145/25). Skuteczność zabiegu została oceniona na podstawie satysfakcji pacjenta, mierzonej w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznaczało brak satysfakcji, a 5 oznaczało wysoką satysfakcję. Dwóch pacjentów (40%) zgłosiło silne niezadowolenie z rezultatów zabiegu, dwóch kolejnych pacjentów (40%) było raczej zadowolonych, a jeden pacjent był bardzo zadowolony. W dwóch przypadkach konieczne było przeprowadzenie procedury przeszczepienia włosów kilkakrotnie, aby osiągnąć pozytywny wynik. Według lekarzy wszystkie przypadki wykazywały pozytywny efekt terapeutyczny, który został udokumentowany zdjęciami. Nie zaobserwowano żadnych powikłań.

Podsumowanie publikacji

Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa przeszczepu włosów metodą ekstrakcji jednostek mieszkowych (FUE) u pacjentów z liszajem płaskim mieszkowym (LPP), chorobą prowadzącą do nieodwracalnej utraty włosów.

Publikacja wnosi istotny wkład do ograniczonej liczby doniesień naukowych dotyczących transplantacji włosów u pacjentów z LPP. Podkreśla, że mimo ograniczonej skuteczności w części przypadków, zabieg może poprawić jakość życia chorych oraz stanowić cenną opcję terapeutyczną w leczeniu trudnych do odtworzenia ubytków owłosienia.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy był następujący: zbieranie danych,

wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Wkład w rozwój nauki wynikający z dorobku naukowego w ramach prac wchodzących w cykl 1

Cykl publikacji składający się na przedstawiony dorobek habilitacyjny koncentruje się na interdyscyplinarnym podejściu do diagnostyki i leczenia zmian chorobowych zlokalizowanych na błonach śluzowych jamy ustnej oraz owłosionej skóry głowy, ze szczególnym uwzględnieniem liszaja płaskiego - zarówno jego postaci jamy ustnej (oral lichen planus – OLP), jak i na skórze owłosionej głowy (lichen planopilaris – LPP). Prace te wnoszą nową jakość do dermatologii, patologii jamy ustnej oraz medycyny estetycznej, odpowiadając na rosnące potrzeby kliniczne i diagnostyczne.

- **Ilościowa ocena skuteczności immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) w diagnostyce różnicowej OLP**

W badaniu opublikowanym w *Dentistry Journal* (2024) oceniono przydatność immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) w rozpoznawaniu OLP. Analiza przeprowadzona w jednej z największych polskich jednostek diagnostycznych umożliwiła określenie parametrów czułości, swoistości i dokładności tej techniki, co zdefiniowało ilościowo obiektywną wiarygodność tej metody w diagnostyce OLP. Bezpośrednia immunofluorescencja (DIF), zwłaszcza ocena złogów fibrynogenu, ma umiarkowaną, ale istotną wartość jako metoda komplementarna do histopatologii w diagnostyce liszaja płaskiego jamy ustnej. **Zastosowanie obu technik równocześnie zwiększa trafność diagnostyczną i umożliwia wczesne wykrycie innych chorób pęcherzowych, takich jak pemfigoid błon śluzowych.**

- **Ilościowa ocena wartości diagnostycznej lokalizacji zmian (erozji i plam białych) w jamie ustnej**

Uzupełnieniem tej tematyki jest praca zaakceptowana do druku w *Journal of Clinical Medicine* (2025), w której przeanalizowano lokalizację nadżerek i zmłeczeń w jamie ustnej. Wykazano, że określone obszary anatomiczne mogą mieć wartość predykcyjną w ocenie typu i ryzyka OLP. **Wyniki te mają praktyczne znaczenie dla lekarzy pierwszego kontaktu, stomatologów i dermatologów, umożliwiając wstępną kwalifikację pacjentów jeszcze przed wykonaniem badań specjalistycznych. Pozwala to na bardziej efektywne planowanie diagnostyki oraz daje klinicystom**

praktyczne narzędzie do komunikacji z pacjentem opartej na dowodach, wspierające proces uzyskiwania świadomej zgody na pobranie tkanki do badania histopatologicznego, co może zaowocować poprawą compliance po stronie pacjenta.

- **Innowacyjne zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce OLP**

Znaczący wkład w rozwój nowoczesnej diagnostyki stanowi publikacja z 2024 roku opublikowana w *Diagnostics*, w której po raz pierwszy wykorzystano sztuczną inteligencję do predykcji rozpoznania OLP. **Opracowany model oparty na sieci neuronowej został zwalidowany histopatologicznie i przy użyciu immunofluorescencji, co czyni tę pracę jednym z pionierskich wdrożeń AI w diagnostyce chorób błony śluzowej jamy ustnej. Zastosowanie tej technologii wyznacza kierunek przyszłych rozwiązań cyfrowych wspierających praktykę kliniczną w tym obszarze.**

- **Kompleksowy algorytm diagnostyczny zmian w jamie ustnej**

Kliniczne problemy diagnostyczne związane z nadżerkowymi i pęcherzowymi zmianami w jamie ustnej zostały szerzej omówione w publikacji *Open Dentistry Journal* (zaakceptowanej do druku w 2025), która zawiera pierwszy tak kompleksowy algorytm diagnostyczny oraz wskazówki ułatwiające różnicowanie przyczyn tych objawów. Praca ta ma charakter przeglądowo-opiniotwórczy i adresowana jest do szerokiego grona klinicystów zajmujących się chorobami śluzówki o dowolnym podłożu. **Zebranie aktualnego stanu wiedzy w jednym miejscu, w postaci schematu graficznego, usystematyzowało fragmentaryczne informacje dostępne w literaturze naukowej i zaowocowało dostarczeniem kolejnego praktycznego narzędzia ułatwiającego pracę kliniczną.**

- **Wykazanie wykonalności i wstępna ocena skuteczności leczenia skutków LPP za pomocą przeszczepienia włosów w bliznę na skórze głowy.**

Tematyka cyklu obejmuje również aspekt terapeutyczny związany z leczeniem skutków bliznowaciejącej choroby skóry głowy. W pracy zaakceptowanej do druku w *Journal of Clinical Medicine* (2025) opisano największą jak dotąd serię przypadków przeszczepów włosów u pacjentów z LPP. **Badanie to dowodzi, że przy odpowiedniej kontroli choroby możliwe jest bezpieczne i skuteczne leczenie poważnych i stygmatyzujących defektów estetycznych, co otwiera nowe perspektywy terapeutyczne dla tej grupy pacjentów.**

- **Znaczenie cyklu dla rozwoju dyscypliny**

Całość dorobku jest spójna i dotyczy zagadnień pokrewnych. W cyklu prac wykorzystano innowacyjne narzędzia diagnostyczne, jak i metody terapeutyczne, które pozwalają na różnicowanie chorób zapalnych, immunologicznych oraz genetycznych ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji zmian chorobowych w jamie ustnej i skórze owłosionej głowy.

Uzyskane wyniki mają bezpośrednie przełożenie na poprawę jakości opieki nad pacjentami oraz jakości ich życia. Interdyscyplinarny charakter badań i wyników powoduje istotny wkład habilitantki zarówno w rozwój wiedzy, jak i praktyki klinicznej z pogranicza dermatologii, patologii jamy ustnej, stomatologii, trychologii, medycyny estetycznej.

Bibliografia

1. Nasimi M, Ahangari N, Lajevardi V, Mahmoudi H, Ghodsi SZ, Etesami I. Quality of life and mental health status in patients with lichen planopilaris based on Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaire-28 questionnaires. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):399-403.
2. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen planus. *Front Med.* 2021;8:1-17.
3. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(4):813-28.
4. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: Literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(3):205-15.
5. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(2):141-7.

6. Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, et al. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect.* 2005;7(4):635-44.
7. Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(2):e187-91.
8. Bankvall M, Sjöberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Östman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol.* 2014;6:1-11.
9. Dudding T, Haworth S, Lind PA, Sathirapongsasuti JF, Agee M, Alipanahi B, et al. Genome wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat Commun.* 2019;10(1):1-12.
10. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):40-60.
11. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, Edwards SW, Leone V, Friswell M, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1504-12.
12. Alpsy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016;43(6):620-32.
13. Gilveti C, Porter SR, Fedele S. Traumatic chemical oral ulceration: A case report and review of the literature. *Br Dent J.* 2010;208(7):297-300.
14. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):341-9.
15. Binnie R, Dobson M, Chrystal A, et al. Oral lichen planus and lichenoid lesions – challenges and pitfalls for the general dental practitioner. *Br Dent J.* 2024;236:285-92.

16. Putterman E, Zaki T, Milstone L, Choate K, Castelo-Soccio L. Association of the severity of alopecia with the severity of ichthyosis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(9):1077-8.
17. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):930-51.
18. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332-54.
19. Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, T. D. Diagnosis and management of oral lichen planus: Review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021;25(3):383-93.
20. Yamanaka Y, Yamashita M, Innocentini LMA, Macedo LD, Chahud F, Ribeiro-Silva A, et al. Direct immunofluorescence as a helpful tool for the differential diagnosis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(7):491-7.
21. Petruzzi M, della Vella F, Squicciarini N, Lilli D, Campus G, Piazzolla G, et al. Diagnostic delay in autoimmune oral diseases. *Oral Dis.* 2023;29(7):2614-23.
22. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020;102:104550.
23. Suter VGA, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(1):48-57.
24. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders: A clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig.* 2015;19(9):2267-72.
25. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral

lesions in autoimmune bullous diseases: An overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):847-61.

26. Korkitpoonpol N, Kanjanabuch P. Direct immunofluorescence cannot be used solely to differentiate among oral lichen planus, oral lichenoid lesion, and oral epithelial dysplasia. *J Dent Sci.* 2023;18(4):1669-76.
27. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):495-504.
28. Carozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):105-25.
29. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32(10):1029-33.
30. Keller LM, Lombardi T. Gingival lichen planus: A clinical and pathological study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023;124(1):Epub ahead of print.
31. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(2):149-52.
32. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadou D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2008;214(4):291-6.
33. Gallo CB, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009;64(7):645-8.
34. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AMA, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): A preliminary within-subject study of quality of life, oral

- health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(4):278-83.
35. Mao F, Dong Y, Wang Z, Cai L, Pan D, Zhang C, et al. Direct immunofluorescence and immune function in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci.* 2022;17(2):795-801.
36. Tiwari L, Kujan O, Farah CS. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2020;26(3):491-510.
37. Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):49-60.
38. Izakovičová Hollá L, Fassmann A, Poskerová H, Bořilová Linhartová P, Vokurka J, Daněk Z. Notes on differential diagnosis of oral mucosal lesions. *Oral mucosal diseases – repetitorium and atlas.* Brno: Masaryk University; 2021.

d) Przedstawienie celu naukowego i osiągniętych wyników prac zaliczanych do drugiego cyklu

Wykaz skrótów

BMZ – ang. *basement membranę zone*; strefa błony podstawnej

BP – ang. *bullous pemphigoid*; pemfigoid pęcherzowy

CPBP – ang. *cicatrical pemphigoid Brunsting-Perry*; pemfigoid bliznowaciejący Brunstinga-Perry'ego

DIF – ang. *direct immunofluorescence*; immunofluorescencja bezpośrednia

EB – ang. *epidermolysis bullosa,-*; pęcherzowe oddzielanie się naskórka

ESRD – ang. *end-stage renal disorder*; końcowe stadium niewydolności nerek

LSCM – ang. *laser scanning confocal microscopy*; skaningowa laserowa mikroskopia konfokalna

PV – ang. *pemphigus vulgaris*; pęcherzyca zwykła

RDEB – ang. *recessive dystrophic epidermolysis bullosa*; recesywne dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka

Wprowadzenie

Podjęta tematyka habilitacyjna stanowi naturalną kontynuację pracy doktorskiej, w której badania koncentrowały się na genodermatozach, w szczególności na pęcherzowym oddzielaniu się naskórka (epidermolysis bullosa, EB).

Pęcherzowe choroby skóry stanowią heterogenną grupę dermatoz, w których wspólną cechą kliniczną jest **powstawanie pęcherzy** na skutek uszkodzenia połączeń międzykomórkowych lub połączeń pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą (granica skórno-naskórkowa). Choroby te mogą mieć podłoże autoimmunologiczne, genetyczne lub ich występowanie może wynikać z innych schorzeń ogólnoustrojowych czy stosowanych terapii farmakologicznych.

Jedną z najczęściej występujących autoimmunologicznych chorób pęcherzowych jest **pemfigoid pęcherzowy** (*bullous pemphigoid*, BP), który najczęściej dotyczy osób powyżej 65. roku życia (1-3). Klinicznie objawia się **silnym świadem i pęcherzami** na skórze tułowia i kończyn, a immunopatologicznie – **obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko strukturom błony podstawnej naskórka**, zwłaszcza BP180 i BP230 (1). Choć BP ma zwykle charakter idiopatyczny, może także towarzyszyć innym jednostkom chorobowym, jak cukrzyca, choroby neurologiczne, czy przewlekła choroba nerek (4-8). W tej ostatniej grupie pacjentów, szczególnie leczonych poprzez hemodializy, choroby skóry, w tym BP, stanowią istotny problem kliniczny, który może dotyczyć nawet 100% chorych. Oprócz BP obserwuje się u nich także **porfirię skórną późną i pseudoporfirię** (9).

Warto również wspomnieć o dermatozach o podłożu genetycznym, takich jak **pęcherzowe oddzielanie się naskórka** (*epidermolysis bullosa* (EB)). Są to rzadkie, dziedziczne schorzenia charakteryzujące się “kruchością” naskórka i skłonnością do tworzenia bolesnych pęcherzy nawet pod wpływem niewielkiego urazu (10). Obecnie wyróżnia się główne typy EB w zależności od lokalizacji: w obrębie naskórka (EB *simplex*, EBS), w obrębie błony podstawnej (EB *junctionalis*, EBJ), typ dystroficzny (DEB) i zespół Kindlera oraz liczne podtypy związane z mutacjami w ponad 20 genach odpowiedzialnych za stabilność połączeń skórno-naskórkowych. Jedną z rzadziej opisywanych, ale klinicznie istotnych mutacji są zmiany w genie *KRT1*, które mogą prowadzić zarówno do postaci EBS, jak i epidermolitycznej hiperkeratozy (11-12).

Warto również podkreślić znaczenie środowiskowych czynników prowokujących lub nasilających objawy autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych. Na przykład opisano przypadki wystąpienia **pemfigoidu i pęcherzycy zwykłej** (*pemphigus vulgaris*, PV) po

zastosowaniu leków przeciwgruźliczych, takich jak ryfampicyna, szczególnie u osób predysponowanych genetycznie. Z jednej strony leki te mogą inicjować odpowiedź autoimmunologiczną, z drugiej – wpływać na metabolizm glikokortykosteroidów, utrudniając kontrolę choroby (13).

W świetle powyższego coraz większe **znaczenie zyskuje interdyscyplinarna diagnostyka i leczenie pęcherzowych chorób skóry**, z uwzględnieniem nie tylko aspektów dermatologicznych, ale także nefrologicznych, genetycznych czy infekcyjnych.

Publikacja 1

The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa

Katarzyna Kurnicka, Katarzyna Osipowicz, Olga Dzikowska-Diduch, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Cezary Kowalewski, Piotr Pruszczyk

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: *Advances in Dermatology and Allergology*, 37(6), 871-878

Impact Factor: 1,837.

Punktacja MEiN: 70

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „*The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa*”** było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

W niniejszej pracy habilitant wraz z zespołem zawarł analizę wyników echokardiograficznych polskich pacjentów cierpiących na pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ang. *epidermolysis bullosa*; EB). Celem badania było wykrycie nieprawidłowości serca i porównanie ich między pacjentami z EB oraz osobami zdrowymi. Była to pierwsza analiza echokardiograficzna mająca na celu ocenę funkcji serca w grupie pacjentów z EB przeprowadzona w Polsce. Stanowiła ona istotny wkład w rozwój diagnostyki chorób pęcherzowych, ponieważ w przebiegu EB często, oprócz objawów skórnych, wykrywa się również dystrofię mięśniową, zwłóknienie płuc, zespół nerczycowy, ale także kardiomiopatię.

Materialy i metody: Przeanalizowano retrospektywnie echokardiogramy 23 pacjentów z EB (14 F, średni wiek 17,3 roku) wykonane w latach 2017-2019. Oceniono częstość występowania dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory (LV), chorób prawego serca i wrodzonych wad serca. Przeprowadzono porównanie parametrów echa między pacjentami z EB a 20 dopasowanymi zdrowymi osobami.

Wyniki: W badanej grupie pacjentów nie wykryto kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. *dilated cardiomyopathy*), ani aortopatii, natomiast wykryto inne zmiany kardiologiczne. Chociaż większość pacjentów z EB nie prezentuje objawów kardiologicznych, nadal istnieje ryzyko rozwoju kardiomiopatii, dlatego zasadne wydaje się wykonywanie badań echokardiograficznych w celu wykrycia przedklinicznych nieprawidłowości serca jako stałego elementu diagnostyki EB.

Komentarz: Chociaż u większości pacjentów z EB nie występują objawy kardiologiczne, nadal istnieje ryzyko rozwoju kardiomiopatii związanej ze złym rokowaniem. Rozsądne wydaje się wykonywanie zaplanowanych badań echokardiograficznych obejmujących ocenę funkcji skurczowej i rozkurczowej LV w celu wykrycia przedklinicznych nieprawidłowości serca.

Podsumowanie publikacji

Celem publikacji była ocena wyników badań echokardiograficznych u pacjentów z epidermolysis bullosa (EB) i porównanie ich z wynikami zdrowych osób w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń kardiologicznych. W badanej grupie nie stwierdzono kardiomiopatii rozstrzeniowej ani aortopatii, jednak wykryto inne zmiany w sercu. Pomimo braku objawów klinicznych u większości pacjentów, istnieje ryzyko rozwoju kardiomiopatii, która może pogarszać rokowanie. Wnioskiem pracy jest konieczność rutynowego wykonywania badań echokardiograficznych u chorych z EB w celu wczesnego wykrycia przedklinicznych nieprawidłowości i zapewnienia kompleksowej opieki diagnostycznej.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy był następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 2

Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen

Katarzyna Osipowicz, Piotr Wychowanski, Pawel Nieckula, Sara Shamsa, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Katarzyna Wozniak, Cezary Kowalewski

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: *Advances in Dermatology and Allergology*, 38(6): 979-984

Impact Factor: 1,664

Punktacja MEiN: 70

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen”** było wykonywanie badań diagnostycznych oraz zbieranie i opracowanie danych.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności 0,3% roztworu gentamycyny w gojeniu i zapobieganiu nadżerkom jamy ustnej u pacjentów z RDEB (ang. *recessive dystrophic epidermolysis bullosa*) oraz ocena wpływu leku na ekspresję kolagenu typu VII.

Materiały i metody: Badaniem objęto cztery pacjentki z RDEB w wieku 16-42 lat, u których stwierdzono różne mutacje w genie *COL7A1* i którym podawano dwa razy dziennie płyn do płukania jamy ustnej z 0,3% roztworem gentamycyny przez 4 kolejne tygodnie. Przed rozpoczęciem i pod koniec badania pobrano próbki błony śluzowej jamy ustnej w celu oceny ekspresji kolagenu typu VII za pomocą testu immunofluorescencyjnego.

Wyniki: U wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano kliniczną poprawę gojenia się ran jamy ustnej oraz zmniejszenie liczby nowych pęcherzy i bolesności błony śluzowej, a także częściową re-ekspresję kolagenu typu VII.

Komentarz: Na podstawie powyższej obserwacji habilitantka wykazała, że miejscowa terapia gentamycyną jamy ustnej u pacjentów z RDEB przyspiesza gojenie ran w jamie ustnej i zmniejsz urażalność śluzówki jamy ustnej, a zatem poprawa stan zdrowia pacjentów.

Podsumowanie publikacji

Publikacja dotyczyła oceny skuteczności stosowania 0,3% roztworu gentamycyny w leczeniu nadżerek jamy ustnej u pacjentów z ciężką postacią recesywnego dystroficznego epidermolysis bullosa (RDEB). Badaniem objęto cztery pacjentki, u których po 4

tygodniach terapii zaobserwowano poprawę gojenia zmian, zmniejszenie bolesności błony śluzowej oraz ograniczenie powstawania nowych pęcherzy. Dodatkowo wykazano częściową re-ekspresję kolagenu typu VII, którego niedobór jest kluczowy w patogenezie RDEB. Wyniki te wskazują, że miejscowa terapia gentamycyną może stanowić skuteczną metodę wspomagającą leczenie pacjentów z RDEB, poprawiając komfort życia i potencjalnie wpływając na procesy molekularne w błonie śluzowej.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Podsumowanie cyklu drugiego

Habilitantka wniosła istotny wkład w rozwój interdyscyplinarnej diagnostyki i terapii pacjentów z dziedzicznymi chorobami skóry, zwłaszcza w kontekście zespołów pęcherzowych, takich jak *epidermolysis bullosa* (EB).

- **Uzasadnienie rutynowego monitorowania serca u pacjentów z EB**

Jej badania po raz pierwszy w Polsce objęły systematyczną ocenę funkcji serca u pacjentów z EB za pomocą echokardiografii. Choć większość chorych nie wykazywała objawów klinicznych ze strony układu krążenia, wykazano, że **istnieje realne ryzyko rozwoju kardiomiopatii, mogącej znacząco pogarszać rokowanie**. Na tej podstawie sformułowano wniosek o **zasadności rutynowego monitorowania funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca jako elementu opieki nad pacjentami z EB** – w celu wykrycia zmian subklinicznych, zanim rozwiną się objawy kliniczne.

- **Uzasadnienie terapii gentamycyną u pacjentów z EB**

Równolegle, habilitantka oceniła skuteczność miejscowej terapii gentamycyną w leczeniu nadżerek jamy ustnej u pacjentów z recesywną dystroficzną postacią EB (RDEB). Badanie wykazało poprawę kliniczną oraz częściową reekspresję kolagenu typu VII, co wskazuje nie tylko na korzystny efekt przeciwzapalny, ale także potencjalne działanie naprawcze leku na poziomie molekularnym. Wyniki te sugerują, że **terapia miejscowa gentamycyną może stanowić wartościowe uzupełnienie**

opieki nad pacjentami z RDEB, poprawiając ich komfort życia i stan błon śluzowych.

Obie prace podkreślają **potrzebę kompleksowej, wielosystemowej opieki nad pacjentami z EB** i stanowią przykład podejścia łączącego obserwację kliniczną z analizą funkcjonalną i molekularną, co może mieć istotne implikacje dla praktyki medycznej i dalszych badań klinicznych.

e) Przedstawienie celu naukowego oraz wyników wyżej wymienionych prac zaliczanych do trzeciego cyklu

Cykl publikacji dotyczących chorób ichtiotycznych został ściśle powiązany z tematyką genodermatoz oraz zainteresowaniem rolą genetyki w schorzeniach dermatologicznych. Celem naukowym tych prac było pogłębienie wiedzy na temat uwarunkowań genetycznych, obrazu klinicznego oraz możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie chorób rzadkich.

Publikacja 1

Bullous diseases caused by KRT1 gene mutations: from epidermolytic hyperkeratosis to a novel variant of epidermolysis bullosa simplex

Katarzyna Osipowicz, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Bartłomiej Kwiek, Ewa Jankowska, Monika Gos, Agnieszka Charzewska, Katarzyna Woźniak, Cezary Kowalewski
Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: *Advances in Dermatology and Allergology*, 38(6): 1032-1038
Impact Factor: 1,664
Punktacja MEiN: 70

Udziałem habilitanta w publikacji pt. „*The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa*” było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

W tej pracy opisano przypadki czterech pacjentów z defektem bariery naskórkowej objawiającym się pęcherzami, u których stwierdzono mutację genu *KRT1*. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień dotyczących mutacji genów keratyn 5 i 14 w pęcherzowym oddzielaniu się naskórka (ang. *epidermolysis bullosa simplex*) oraz mutacji genów keratyny 1 i 10 w ichtiozach. Mutacje w genie kodującym keratynę 1 (*KRT1*) powodują hiperkeratozę epidermolityczną. Celem pracy była analiza spektrum fenotypowego zaburzeń pęcherzowych wywołanych mutacjami *KRT1*.

Materiały i metody: Diagnostyka została przeprowadzona z wykorzystaniem metod histopatologicznych, immunofluorescencyjnych i mikroskopii elektronowej.

Wyniki: Analiza molekularna genów *KRT5* i *KRT14* nie wykazała żadnych mutacji.

W badaniu zidentyfikowano następujące mutacje:

- u dorosłego pacjenta z ciężką rybią łuską, u którego sporadycznie pojawiają się pęcherze w okresie dojrzewania, rozpoznano **hiperkeratozę epidermolityczną** (mutacja p.Asn188Lys w egzonie 1 KRT1)
- u noworodka, który zmarł 4 dni po urodzeniu rozpoznano **zaburzenia bariery naskórkowej (rozległe pęcherze i nadżerki)** (mutacja p.Ser193Pro w genie KTR1)
- u dwóch dorosłych sióstr (heterozygotyczną mutacją c.591+1A>G w genie KRT1), rozpoznano występujące **powierzchnowych pęcherzy wywołanych łagodnym urazem bez ichtiozy**, co sugeruje diagnozę *epidermolysis bullosa simplex*.

Badanie histopatologiczne u wszystkich dorosłych pacjentów wykazało zaburzenia cytoplazmy w keratynocytach warstwy kolczystej ze strukturami przypominającymi ziarna keratohialiny oraz obecność pośrednich włókien keratynowych.

Komentarz: Prawie 10 lat po pierwszych badaniach wstępnych udało się zidentyfikować heterozygotyczną mutację KRT1 c.591+1G>A przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Niniejsze badanie poszerzyło wiedzę na temat spektrum klinicznego mutacji genu *KRT1*. Był to pierwszy opis występującej rodzinie *epidermolysis bullosa simplex* związanej z mutacją genu *KRT1*. Jest to pierwszy opis rodzinnej dominującej *epidermolysis bullosa simplex* związanej z mutacją *KRT1*.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była ocena fenotypowego spektrum zaburzeń pęcherzowych wywołanych mutacjami w genie KRT1 i określenie ich znaczenia klinicznego. Autorzy opisali cztery przypadki pacjentów, u których mutacje KRT1 prowadziły zarówno do obrazu hiperkeratozy epidermolitycznej, jak i do nowej postaci rodzinnej epidermolysis bullosa simplex. Dzięki zastosowaniu metod histopatologicznych, immunofluorescencyjnych i sekwencjonowania NGS wykazano związek między określonymi mutacjami a różnorodnym obrazem klinicznym. Wnioskiem pracy jest konieczność uwzględniania badań genetycznych w diagnostyce genodermatoz, ponieważ mutacje w tym samym genie mogą prowadzić do odmiennych fenotypów, a ich identyfikacja pozwala na trafniejsze rozpoznanie i poradnictwo rodzinne.

Publikacja 2

Novel and recurrent variants of *ATP2C1* identified in patients with Hailey-Hailey disease

J. Sawicka, A. Kutkowska-Kaźmierczak, K. Woźniak, A. Tysarowski, **K. Osipowicz**, J. Poznański, A.M. Rygiel, N. Braun-Walicka, K. Niepokój, J. Bał, C. Kowalewski, K.

Wertheim-Tysarowska

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Journal of Applied Genetics. 2020, 25;61(2):187–193

Impact Factor: 3,240

Punktacja MEiN: 140

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „*Novel and recurrent variants of ATP2C1 identified in patients with Hailey-Hailey disease*”** było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Celem badania była analiza genu *ATP2C1* w grupie badawczej, do której zrekrutowano polskich pacjentów z HHD (ang. Hailey-Hailey disease).

Materiały i metody: Do badania włączono grupę 18 pacjentów na podstawie określonych objawów klinicznych. Mutacje wykryto za pomocą sekwencjonowania Sangera lub sekwencjonowania następnej generacji. Analizę *in silico* przeprowadzono za pomocą algorytmów predykcyjnych i dynamicznego modelowania strukturalnego. W dwóch przypadkach przeprowadzono analizę mRNA w celu potwierdzenia nieprawidłowego splicingu.

Wyniki: Zespół habilitantki wykrył 13 różnych mutacji, w tym 8 nowych, 2 powtarzające się (p.Gly850Ter i c.325-3 T > G) oraz 6 sporadycznych (c.423-1G > T, c.899+1G>A, p.Leu539Pro, p.Thr808TyrfsTer16, p.Gln855Arg i złożony allel: c.[1610C> G;1741+3A>G]). Analiza *in silico* wykazała, że wszystkie nowe warianty wywołane mutacją zmiany sensu są patogenne lub prawdopodobnie patogenne. W badaniach potwierdzono również status patogeny dla dwóch nowych wariantów c.325-3 T >G i c.[1610C>G;1741+3A>G] poprzez analizę mRNA.

Komentarz: Uzyskane wyniki poszerzają wiedzę na temat heterogenności genetycznej u pacjentów z Europy Środkowej z mutacjami *ATP2C1*, a także dostarczają dalszych dowodów na to, że niezbędna jest staranna i wieloczynnikowa ocena statusu patogenności wariantu. Pokazując przypadek złożonego allelu [1610C> G; 1741+3A> G], udowodniliśmy, że dokładna

analiza *in silico* i rozszerzona analiza molekularna jest niezbędna do właściwej interpretacji patogenności mutacji.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była analiza mutacji w genie ATP2C1 u polskich pacjentów z chorobą Hailey-Hailey (HHD) i ocena ich znaczenia patogennego. W badaniu obejmującym 18 chorych wykryto 13 różnych mutacji, w tym aż 8 nowych, z których większość okazała się patogenna lub prawdopodobnie patogenna. Dzięki analizie *in silico* oraz badaniu mRNA potwierdzono patogenność kilku nowych wariantów, w tym złożonego allelu c.[1610C>G;1741+3A>G]. Wyniki pracy poszerzają wiedzę o heterogenności genetycznej HHD w Europie Środkowej i podkreślają konieczność stosowania kompleksowej diagnostyki molekularnej dla prawidłowej interpretacji mutacji i ich znaczenia klinicznego.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 3

The Epidermal Transcriptome Analysis of a Novel c.639_642dup *LORICRIN* Variant-Delineation of the Loricrin Keratoderma Pathology

Katarzyna Wertheim-Tysarowska, **Katarzyna Osipowicz**, Bartłomiej Gielniewski, Bartosz Wojtaś, Alicja Szabelska-Beręsewicz, Joanna Zyprych-Walczak, Adriana Mika, Andrzej Tysarowski, Katarzyna Duk, Agnieszka Magdalena Rygiel, Katarzyna Niepokój, Katarzyna Woźniak, Cezary Kowalewski, Jolanta Wierzbą, Aleksandra Jezela-Stanek

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: International Journal of Molecular Sciences 2023 29;24(11):9459

Impact Factor: 4,9

Punktacja MEiN: 140

Udziałem habilitanta w publikacji pt. „**The Epidermal Transcriptome Analysis of a Novel c.639_642dup *LORICRIN* Variant-Delineation of the Loricrin Keratoderma Pathology**”

było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Celem tego badania było opisanie dwóch wariantów genu *LORICRIN* znalezionych w dwóch różnych rodzinach: nowego patogennego wariantu c.639_642dup i rzadkiego c.10C > T (p.Gln4Ter) o nieznanym znaczeniu. Pierwszy z nich, c.639_642dup (p. Thr215GlyfsTer122) jest nowym wariantem patogennym wykrytym w rodzinie z autosomalną dominującą hiperkeratozą. dominującą hiperkeratozą, dla której przedstawiamy również wyniki analizy transkryptomicznej. **Jest to pierwsza analiza transkryptomiczna zmiany keratodermii lorykrynowej.** Inny wariant, rzadki c.10C > T (p.Gln4Ter), został wykryty w innej rodzinie jako drugorzędne odkrycie o nieznanym znaczeniu. o nieznanym znaczeniu.

Materiały i metody: Rodzina 1: Rodzina (dwie córki i ich ojciec) została skierowana do poradni genetycznej z powodu **hiperkeratozy dłoni i podeszew oraz klinicznej diagnozy klinicznej rybiej łuski**. Objawy kliniczne manifestowały się **ichtiotyczną dermatozą, rozproszoną i uogólnioną**. U dziewczynek objawy wystąpiły zaraz po urodzeniu. Następnie w wieku 2-3 miesięcy pojawiła się **keratoderma dłoniowo-podeszwowa**. Przebieg choroby był zróżnicowany, z okazjonalnymi zaostrzeniami. Rodzina 2: probantka była dziewczynką urodzoną z niepowikłanej ciąży w 38 tygodniu ciąży. Klinicznie rozpoznano u niej **autosomalną recesywną rybią łuskę**, spowodowaną homozygotycznym wariantem patogennym c.1562A>G (p.Tyr521Cys) w *ALOX12B*. Wariant *LORICRIN* p.Gln4Ter został

wykryty jako wynik wtórny podczas badania molekularnego. Analiza segregacji wykazała, że wariant został odziedziczony po ojcu pacjentki. Ocena dermatologiczna ojca nie wykazała żadnych objawów skórnych w wieku 41 lat; obecne były jedynie dystroficzne paznokcie i próchnica.

Wyniki: W niniejszych badaniach zespół Habilitantki zidentyfikował nowy wariant w genie LORICRIN: c.639_642dup (p.Thr215GlyfsTer122) w rodzinie 1. Status patogenności został oceniony jako prawdopodobnie patogenny (LP) zgodnie z klasyfikacją American College of Medical Genetics (ACMG). Co ważne, podobnie jak w przypadku innych wariantów patogennych LORICRIN zgłoszonych do tej pory c.639_642dup powodował opóźnioną terminację translacji i wprowadzał sekwencję argininy i leucyny. W ten sposób ustalono zdiagnozowano keratodermię lorykrynową.

Komentarz: Biorąc pod uwagę bardzo ograniczone dane na temat klinicznego znaczenia kliniczne wariantów przedwczesnego kodonu stop (PTC) LORICRIN, dostarczamy dane pokazujące że p.Gln4Ter prowadzący do przedwczesnego kodonu stop nie ma konsekwencji dla skóry. Ma to istotne znaczenie w kontekście poradnictwa genetycznego.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy było zidentyfikowanie i scharakteryzowanie nowych wariantów genu LORICRIN u pacjentów z keratodermią oraz określenie ich znaczenia klinicznego. Autorzy opisali nowy patogenny wariant c.639_642dup (p. Thr215GlyfsTer122) w rodzinie z autosomalną dominującą hiperkeratozą dłoniowo-podeszwową i przeprowadzili pierwszą transkryptomiczną analizę tej dermatozy. Dodatkowo zidentyfikowano rzadki wariant p. Gln4Ter, który jak wykazano nie ma znaczenia klinicznego, co ma duże znaczenie w kontekście poradnictwa genetycznego.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 4

Molecular analysis of inherited disorders of cornification in polish patients show novel variants and functional data and provokes questions on the significance of secondary findings

Katarzyna Wertheim-Tysarowska, **Katarzyna Osipowicz**, Katarzyna Woźniak, Justyna Sawicka, Adrianna Mika, Anna Kutkowska-Kaźmierczak, Katarzyna Niepokój, Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, Bartłomiej Wawrzycki, Aldona Pietrzak, Robert Śmigiel, Bartosz Wojtaś, Bartłomiej Gielniewski, Alicja Szabelska-Berezewicz, Joanna Zyprych-Walczak, Agnieszka Magdalena Rygiel, Alicja Domaszewicz, Natalia Braun-Walicka, Alicja Grabarczyk, Sylwia Rzońca-Niewczas, Ruskowska Lidia, Mateusz Dawidziuk, Dominik Domański, Tomasz Gambin, Monika Jackiewicz, Katarzyna Duk, Barbara Dorożko, Orest Szczygielski, Natalia Krześniak, Bartłomiej H Noszczyk, Ewa Obersztyn, Jolanta Wierzba, Artur Barczyk, Jennifer Castaneda, Anna Eckersdorf-Mastalerz, Anna Jakubiuk-Tomaszuk, Paweł Własienko, Ilona Jaszczuk, Aleksandra Jezela-Stanek, Jakub Klapecki, Michel van Geel, Cezary Kowalewski, Jerzy Bał, Antoni Gostyński

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Orphanet Journal of Rare Diseases 2024, 5;19(1):413.

Impact Factor: 3,4

Punktacja MEiN: 100

Udziałem habilitanta w publikacji pt. *„Molecular analysis of inherited disorders of cornification in polish patients show novel variants and functional data and provokes questions on the significance of secondary findings”* było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Zaburzenia rogowacenia o dziedziczeniu Mendlowskim (MeDOC) obejmują dużą liczbę zaburzeń, które objawiają się miejscowymi (rogowacenie dłoniowo-podeszwowe, PPK) lub uogólnionymi (rybia łuska) objawami. MeDOC są wysoce heterogenne pod względem genetycznym i fenotypowym. W związku z tym proces diagnostyczny jest trudny i przed wdrożeniem sekwencjonowania następnej generacji był głównie objawowy, a nie przyczynowy, co ograniczało badania nad tymi chorobami. Celem badania było genetyczne scharakteryzowanie kohorty 265 polskich pacjentów z MeDOC oraz uzyskanie wglądu w zmiany skórne za pomocą analizy transkryptomu i profilu lipidowego.

Materiały i metody: Do analizy molekularnej włączono grupę 265 pacjentów z klinicznymi objawami MeDOC. Pacjenci zostali skierowani przez genetyków klinicznych i dermatologów w całej Polsce w latach 2016-2022. W ramach projektu pobrano biopsje i zeszkrobiny skóry od 18 pacjentów z MeDOC. 22 kontrolne próbki skóry zostały pobrane od osób bez klinicznych objawów zaburzeń rogowacenia podczas zabiegów chirurgicznych wykonywanych z innych wskazań medycznych. W przypadku 10 pacjentów z ALOX12B (n = 5) i TGM1 (n = 5), od których pobrano biopsje, uzyskaliśmy szczegółowy kwestionariusz kliniczny. Pacjenci ci przejawiali typowe cechy ARCI (autosomalna recesywna wrodzona rybia łuska), chociaż ból, rogowacenie okołomieszkowe, zmiany paznokci i rzadkie włosy występowały częściej u pacjentów z TGM1. W badaniu zastosowano panel NGS obejmujący 60 genów związanych z chorobami skóry, aby przeprowadzić genotypowanie 245 pacjentów. Sekwencjonowanie wykonano za pomocą platformy MiSeq (Illumina), a analiza bioinformatyczna oparta była na Ensembl VEP. Zmiany liczby kopii (CNV) analizowano przy użyciu kilku algorytmów, m.in. CODEX i ExomeDepth, a ich potwierdzenie przeprowadzano metodami qPCR i MLPA. Wszystkie patogenne i prawdopodobnie patogenne warianty potwierdzono metodą Sanger. W wybranych przypadkach analizowano najczęstsze warianty w genie *FLG*. W ramach badań funkcjonalnych wykonano biopsje skóry i pobrano zeszkrobiny do analiz ekspresji genów (RNA-seq) oraz składu lipidów (GC-MS). RNA poddano sekwencjonowaniu przy użyciu zestawu QuantSeq, a analizę ekspresji przeprowadzono w programie edgeR. Przeprowadzono również analizę wzbogacenia szlaków biologicznych (GO i Reactome).

Wyniki: Zespół Habilitantki wykrył warianty przyczynowe u 85% (226/265) pacjentów. Oprócz pierwotnego defektu genu, w 23 przypadkach zidentyfikowano patogenny wariant w innym genie zaangażowanym w patologię MeDOC. Znalaziono 150 różnych wariantów w 33 genach, w tym 32 nowe i 16 powtarzających się (obecnych w > 5 allelach). W 43 allelach wykryto duże zmiany, w tym delecje w STS, SPINK5, CERS3 i powtarzające się duplikacje eksonów 10-14 w TGM1. Analiza RNA przy użyciu próbek pobranych od 18 pacjentów z MeDOC i 22 osób z grupy kontrolnej pozwoliła zidentyfikować 1377 różnicowo wyrażonych ekspresji genów – DEG. Analiza ontologii genów wykazała, że 114 procesów biologicznych było regulowanych w grupie MeDOC, w tym m.in. różnicowanie komórek nabłonkowych, proces metabolizmu lipidów; homeostaza; regulacja utraty wody przez skórę; sieciowanie peptydów. DEG między pacjentami TGM1 i ALOX12B wykazały, że profil RNA jest bardzo podobny, chociaż profil kwasów tłuszczowych w zeszkrobinach naskórka tych pacjentów wykazał różnice, np. dla bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA; FA ≥

C20), bardzo długołańcuchowych jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (VLC-MUFA, FA \geq C20:1) i n6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (n6 PUFA).

Komentarz: Wyniki zespołu Habilitantki pokazują, że analiza oparta na NGS jest skutecznym narzędziem diagnostycznym MeDOC. Polscy pacjenci z MeDOC są heterogenni, jednak występują u nich powtarzające się warianty. Nowe warianty i wysoka liczba zmian liczby kopii TGM1 i SPINK5 dają dalszy wgląd w patologię molekularną MeDOC. Wykazano, że wtórne warianty w genach związanych z MeDOC są obecne w znaczącej grupie pacjentów, które powinny być dalej badane w kontekście modyfikatorów fenotypu. Przedstawiono również nowe dane dotyczące RNA i lipidów, które charakteryzują molekularnie naskórek MeDOC.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była genetyczna i molekularna charakterystyka dużej kohorty 265 polskich pacjentów z dziedzicznymi zaburzeniami rogowacenia (MeDOC) oraz ocena zmian skórnych na poziomie transkryptomycznym i lipidowym. W badaniu wykryto warianty przyczynowe aż u 85% pacjentów, w tym 32 nowe mutacje i liczne zmiany liczby kopii, szczególnie w genach TGM1 i SPINK5. U części chorych stwierdzono dodatkowe patogene warianty w innych genach związanych z MeDOC, co wskazuje na możliwą rolę mutacji modyfikujących fenotyp. Analiza RNA i profilu lipidowego pozwoliła na zidentyfikowanie różnic w ekspresji ponad 1300 genów oraz specyficznych zaburzeń metabolicznych w obrębie skóry. Wyniki pracy podkreślają skuteczność diagnostyki NGS w MeDOC, wskazują na dużą heterogenność genetyczną i dostarczają nowych danych funkcjonalnych, które mogą mieć znaczenie dla lepszego zrozumienia patogenez i przyszłego leczenia tych chorób.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 5

Exploring shared clinical features and successful therapeutic interventions in CARD14-associated papulosquamous eruption

S Vanya J Rossel, Adam Reich, Avital Baniel, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Leonie H Frommherz, Daniel Nolberczak, Aleksandra Lesiak, Bartłomiej Kwiek, **Katarzyna Osipowicz**, Marcel W Bekkenk, Liesbeth Spruijt, Marieke MB Seyger, Marta Kołt-Kamińska, Kathrin Giehl, Joanna Nartbutt, Maaïke Vreeburg, Peter M Steijlen, Eli Sprecher, Michel van Geel, Antoni H Gostyński

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Journal of European Academy of Dermatology Venereology 2025, 39(6):e485-e489

Impact Factor: 8,5

Punktacja MEiN: 140

Udziałem habilitanta w publikacji pt. „**Exploring shared clinical features and successful therapeutic interventions in CARD14-associated papulosquamous eruption**” było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Celem badania było retrospektywne przeanalizowanie fenotypów klinicznych u pacjentów z mutacjami typu gain-of-function w genie *CARD14*, powodującymi *CARD14*-zależne wykwity grudkowo-złuszczające (CAPE – ang. *CARD14-associated papulosquamous eruption*), oraz ocena skuteczności terapii biologicznych off-label, ze szczególnym uwzględnieniem ustekinumabu, risankizumabu i bimekizumabu.

Materiały i metody: Przeanalizowano dane kliniczne 22 pacjentów z 16 rodzin z potwierdzonymi mutacjami w *CARD14* (pochodzącymi z Holandii, Polski, Izraela i Niemiec). Do oceny nasilenia zmian skórnych użyto skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Analizowano także odpowiedź na terapię biologiczną (ustekinumab, risankizumab, bimekizumab). Dodatkowo oceniono wewnątrzrodzinne zróżnicowanie fenotypów.

Wyniki: Zidentyfikowano 11 różnych wariantów patogennych w genie *CARD14*, w tym cztery nowe. Zaobserwowano również dużą zmienność w obrazie klinicznym i wieku zachorowania, również między członkami tej samej rodziny (np. rodziny III i IV). Ustekinumab dał >75% poprawy u 2 pacjentów (jeden osiągnął PASI-71 po 6 miesiącach), ale u innych efekt był przejściowy lub niewystarczający. Risankizumab wykazał szybką poprawę (PASI-51 do PASI-66 w 4–5 tygodni), jednak efekt nie był utrzymany dłużej niż 3–4 miesiące. Najlepsze i utrzymujące się efekty uzyskano po zastosowaniu bimekizumabu (np. PASI-89 po 4–5

miesiącach). Obserwowano nasilenie zmian przy otyłości i szybkim „zaniku odpowiedzi” po obciążeniu dawką (7 z 11 pacjentów).

Komentarz: Praca wnosi istotny wkład do wiedzy na temat klinicznego spektrum i zmienności *CARD14*-zależnych dermatoz. Podkreśla dużą heterogenność fenotypową, także w obrębie rodzin, co sugeruje niepełną penetrację i zmienną ekspresję genu. Autorzy jako pierwsi pokazują skuteczność bimekizumabu w terapii CAPE oraz analizują ograniczenia obecnych terapii biologicznych, które często dają krótkotrwałą poprawę. Wskazano potrzebę personalizowanego podejścia terapeutycznego i pilnych badań nad długofalową skutecznością leków biologicznych u tej rzadkiej grupy pacjentów. Ponadto zwrócono uwagę na trudności diagnostyczne wynikające z ograniczonego dostępu do badań genetycznych.

Podsumowanie publikacji

Celem pracy była analiza fenotypów klinicznych u pacjentów z mutacjami *CARD14* prowadzącymi do wystąpienia zespołu CAPE (*CARD14-associated papulosquamous eruption*) oraz ocena skuteczności stosowanych off-label terapii biologicznych. W badaniu obejmującym 22 pacjentów z 16 rodzin zidentyfikowano 11 wariantów patogennych genu *CARD14*, w tym cztery nowe, przy czym zauważono znaczną zmienność kliniczną nawet w obrębie jednej rodziny. Wyniki pokazały ograniczoną i krótkotrwałą skuteczność ustekinumabu i risankizumabu, natomiast bimekizumab wykazał najlepszą i najbardziej utrzymującą się poprawę kliniczną. Praca jako pierwsza udokumentowała efektywność bimekizumabu w leczeniu CAPE, podkreślając konieczność personalizowanego podejścia terapeutycznego oraz dalszych badań nad długofalową skutecznością terapii biologicznych w tej rzadkiej grupie genodermatoz

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Podsumowanie cyklu 3

Dorobek habilitantki wnosi znaczący i wielowymiarowy wkład w **rozwój wiedzy na temat genetycznie uwarunkowanych chorób skóry, ich diagnostyki molekularnej oraz patofizjologii naskórka.**

- Przeprowadzone badania przyczyniły się do **poszerzenia klinicznego i molekularnego rozumienia rzadkich i trudnych diagnostycznie dermatoz, uwzględniając zarówno ich heterogenność genotypową, jak i zmienność fenotypową.**
- Jednym z przełomowych osiągnięć było **pierwsze opisanie rodzinnej postaci *epidermolysis bullosa simplex* związanej z dominującą mutacją w genie *KRT1* (c.591+1G>A), zidentyfikowaną prawie dekadę po pierwszych analizach klinicznych.** Praca ta nie tylko potwierdziła patogenność tej rzadkiej mutacji, ale także rozszerzyła znane spektrum fenotypowe związane z genem *KRT1*, co ma istotne znaczenie w praktyce diagnostycznej i poradnictwie genetycznym.
- Podobnie, badania nad pacjentami z mutacjami *ATP2C1* pozwoliły wykazać **genetyczną heterogenność w populacji Europy Środkowej i udowodniły konieczność wieloetapowej interpretacji patogenności wariantów** – w tym złożonych alleli – z wykorzystaniem zaawansowanej analizy *in silico*. Wykazano, że **tylko kompleksowe podejście pozwala na właściwą klasyfikację mutacji w kontekście klinicznym.**
- Istotne znaczenie ma również **wkład w rozwikłanie znaczenia mutacji nonsensownych w genie *LORICRIN*.** Pokazano, że niektóre warianty przedwczesnego kodonu stop (np. p. Gln4Ter) mogą być łagodne lub bezobjawowe, co ma bezpośrednie zastosowanie w poradnictwie genetycznym oraz w ograniczaniu nieuzasadnionych interwencji klinicznych.
- Na szczególną uwagę zasługują kompleksowe badania pacjentów z MeDOC (mechaniczną dysfunkcją bariery naskórkowej). Habilitantka wykazała, że **technologia NGS jest skutecznym narzędziem diagnostycznym w tej grupie chorób,** jednocześnie identyfikując nowe i powtarzające się warianty, w tym liczne zmiany liczby kopii (CNV) w genach *TGMI* i *SPINK5*. Co więcej, **wykazano obecność wtórnych wariantów genów modyfikujących fenotyp u wielu pacjentów, co otwiera nowe kierunki badań nad zmiennością objawów klinicznych.**
- Innowacyjny charakter prac podkreślają również badania funkcjonalne – analiza ekspresji RNA oraz profilu lipidowego w naskórku pacjentów z MeDOC – które

dostarczyły nowych danych o dynamicznej strukturze naskórka i mechanizmach jego zaburzeń. Wyniki te mają potencjał do zastosowania w przyszłych terapiach ukierunkowanych molekularnie.

- W zakresie chorób autozapalnych, habilitantka brała udział w analizie klinicznej pacjentów z *CARD14*-zależnymi dermatozami grudkowo-złuszczającymi (CAPE). Praca ta nie tylko **ukazała rozległą heterogenność fenotypową**, ale po raz pierwszy **wykazała skuteczność bimekizumabu w tej jednostce chorobowej**. Podkreślono też **potrzebę personalizacji terapii oraz uwzględnienia ograniczonego dostępu do diagnostyki genetycznej jako realnej bariery klinicznej**.

Badania stanowią spójny i nowatorski dorobek, który realnie zmienia praktykę dermatologiczną w obszarze genodermatoz. Dzięki wykorzystaniu nowoczesnych metod molekularnych, takich jak NGS, analiza *in silico*, RNA-seq czy profilowanie lipidowe, udało się nie tylko poszerzyć spektrum znanych mutacji, ale także wskazać ich znaczenie kliniczne – od trafniejszej diagnostyki i prognozowania przebiegu choroby po właściwe poradnictwo rodzinne. Prace te pokazują, że rzadkie choroby skóry nie są jedynie problemem teoretycznym, lecz wymagają zindywidualizowanego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego, opartego na integracji wiedzy klinicznej i genetycznej. Wyniki badań przełożyły się na pierwsze w Polsce opisy nowych wariantów patogennych, rewizję znaczenia niektórych mutacji oraz udokumentowanie skuteczności terapii biologicznych w wybranych dermatozach, co stanowi wymierny wkład w poprawę jakości opieki nad pacjentami.

f) Przedstawienie celu naukowego oraz wyników wyżej wymienionych prac zaliczanych do czwartego cyklu

W ramach czwartego cyklu badań habilitantki punktem wyjścia była potrzeba nowoczesnego, zintegrowanego podejścia do diagnostyki i leczenia dermatoz pęcherzowych. Choroby te cechuje duża zmienność fenotypowa i złożona etiologia, w której znaczenie mają zarówno czynniki środowiskowe (leki, infekcje, urazy), jak i uwarunkowania genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne. Dlatego w badaniach szczególny nacisk położono na łączenie analizy molekularnej, histopatologicznej oraz nowoczesnych metod obrazowania i immunodiagnostyki.

Publikacja 1

Development of bullous pemphigoid during the haemodialysis of a young man: case report and literature survey

Osipowicz Katarzyna, Kalinska-Bienias Agnieszka, Kowalewski Cezary, Woźniak Katarzyna

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: International Wound Journal, 14(1), 288–292.

Impact Factor: 2,380

Punktacja MEiN: 100

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „Development of bullous pemphigoid during the haemodialysis of a young man: case report and literature survey”** było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych oraz opracowanie danych.

W tej pracy habilitant wraz z zespołem opisali przypadek 33-letni mężczyzny z ESRD (ang. *end-stage renal disorder*; końcowe stadium niewydolności nerek), poddawanego hemodializie, u którego wystąpił **pemfigoid pęcherzowy** (ang. *bullous pemphigoid*, BP), potwierdzony za pomocą immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) i immunofluorescencji pośredniej przy użyciu BIOCHIP. Związek między pemfigoidem a przetoką do hemodializy nie był jasny, ale habilitant wykazał, że uszkodzenie skóry związane z umieszczeniem przetoki było odpowiedzialne za zmianę strefy błony podstawnej (ang. *basement membrane zone*; BMZ) i stymulację układu odpornościowego, prowadząc do rozwoju BP.

U pacjentów z ESRD często występują problemy dermatologiczne, głównie nasilona suchość (kseroza), świąd i hiperpigmentacje, a także **choroby pęcherzowe**, głównie porfiria lub pseudoporfiria, a w niektórych przypadkach pemfigoid pęcherzowy. Zazwyczaj pemfigoid pęcherzowy jest schorzeniem idiopatycznym, jednak w nielicznych przypadkach mogą współwystępować choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca lub zaburzenia neurologiczne. W niniejszym badaniu stan pacjenta uległ poprawie po podaniu tetracykliny i propionianu klobetazolu.

Podsumowanie publikacji

Publikacja opisuje rzadki przypadek rozwoju pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta z ESRD poddanego hemodializie. Wskazano możliwy mechanizm patogenetyczny związany z uszkodzeniem skóry w miejscu przetoki naczyniowej, prowadzący do aktywacji odpowiedzi autoimmunologicznej. Podkreślono znaczenie uwzględnienia pemfigoidu w diagnostyce różnicowej zmian skórnych u pacjentów dializowanych. Dodatkowo wykazano skuteczność terapii tetracykliną i miejscowym glikokortykosteroidem, co ma praktyczne znaczenie kliniczne.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy był następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 2

Mycobacterium tuberculosis and pemphigus vulgaris

Osipowicz Katarzyna, Kowalewski Cezary, Woźniak Katarzyna.

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: *Advances in Dermatology and Allergology*, 35(5), 532-534.

Impact Factor: 1,575

Punktacja MEiN: 70

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „*Mycobacterium tuberculosis* and pemphigus vulgaris”** było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych. W tej pracy habilitant wraz z zespołem opisali przypadek pacjenta z **pęcherzycą zwykłą** (ang. *pemphigus vulgaris*; PV) sprowokowaną przez ryfampicynę i izoniazyd przyjmowane z powodu gruźlicy płuc. Pomimo terapii u pacjenta występowały nadżerki zlokalizowane na błonie śluzowej jamy ustnej oraz na tułowiu i kończynach. PV została potwierdzona przez bezpośrednie i pośrednie badanie immunofluorescencyjne wykazujące *in vivo* związane i krążące międzykomórkowe przeciwciała IgG. Habilitant wykazał, że jest wysoce prawdopodobne, że PV było spowodowane przez ryfampicynę, która należy do grupy leków, o których wiadomo, że są odpowiedzialne za prowokację PV. Wykazano, że ryfampicyna zmniejsza efekt farmakologiczny ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów u pacjenta oraz może również powodować zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko pęcherzycy w surowicy, jednocześnie zmniejszając stężenie glikokortykosteroidów, dlatego u pacjenta nie obserwowano ani poprawy klinicznej, ani działań niepożądanych glikokortykosteroidów. Ostatecznie odstawienie ryfampicyny doprowadziło do remisji pęcherzycy i gruźlicy.

Komentarz

Habilitant wykazał, że należy być świadomym wielu czynników środowiskowych, w tym leków i infekcji, które mogą wywoływać PV, lub interakcji lekowych, które mogą opóźnić remisję kliniczną i immunologiczną.

Podsumowanie publikacji

Publikacja przedstawia przypadek pęcherzycy zwykłej wywołanej stosowaniem ryfampicyny i izoniazydu w terapii gruźlicy płuc. Choroba została potwierdzona badaniami immunofluorescencyjnymi, które wykazały obecność przeciwciał IgG przeciwko desmosomom. Autorzy wskazali na istotną rolę ryfampicyny, która może nie tylko prowokować rozwój PV, ale również obniżać skuteczność glikokortykosteroidów poprzez interakcje farmakologiczne. Publikacja podkreśla konieczność uwzględniania leków przeciwgruźliczych jako potencjalnych czynników indukujących choroby autoimmunologiczne oraz znaczenie analizy interakcji lekowych w przebiegu terapii.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Publikacja 3

Laser Scanning Confocal Microscopy for Diagnostics of Brunsting-Perry Type Cicatricial Pemphigoid Cases, along with Review of Literature

Katarzyna Osipowicz, Beata Jakubowska, Cezary Kowalewski, Takashi Hashimoto, Katarzyna Woźniak

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: Journal of Clinical and Experimental Dermatology Research

Impact Factor: -

Punktacja MEiN: -

Udziałem habilitanta w publikacji **pt. „Laser Scanning Confocal Microscopy for Diagnostics of Brunsting-Perry Type Cicatricial Pemphigoid Cases, along with Review of Literature”** było zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych.

Celem badania było zastosowanie mikroskopii konfokalnej (LSCM) po raz pierwszy w przypadku z klinicznymi cechami CPBP (**pemfigoidu bliznowaciejącego Brunstinga-Perry'ego** (ang. *cicatricial pemphigoid Brunsting-Perry* i przegląd literatury. CPBP jest dobrze scharakteryzowany klinicznie, jednak jest heterogeny pod względem wyników immunologicznych, dlatego też jest **trudny w diagnozie**. Skaningowa laserowa mikroskopia konfokalna (ang. *laser scanning confocal microscopy*; LSCM) jest pomocnym narzędziem w diagnostyce pemfigoidu bliznowaciejącego, zwłaszcza gdy krążące przeciwciała nie są wykrywane.

Materiały i metody: Biopsja skóry została pobrana do badań LSCM. Technika LSCM opierała się na porównaniu lokalizacji złogów IgG/IgA i markerów strefy błony podstawnej. Przeciwciała skierowane przeciwko lamininie 332 służyły jako marker dolnej części *lamina lucida*, podczas gdy przeciwciała przeciwko kolagenowi typu IV służyły jako marker *lamina densa*. Immunoglobuliny były znakowane IgG-FITC (barwienie zielone), podczas gdy markery błony podstawnej były znakowane IgG-Cy 5 (barwienie czerwone). Obie fluorescencje były jednocześnie wzbudzone, nakładane i oceniane przez program komputerowy.

Wyniki: Badania LSCM ujawniły zarówno IgG, jak i IgA zlokalizowane poniżej lamininy-332 i powyżej kolagenu typu IV, charakterystyczne dla **pemfigoidu bliznowaciejącego**.

Komentarz: W niniejszej pracy po raz pierwszy zastosowaliśmy LSCM w diagnostyce przypadku z klinicznymi cechami CPBP.

Podsumowanie publikacji

Publikacja opisuje pierwsze zastosowanie skaningowej mikroskopii konfokalnej (LSCM) w diagnostyce pemfigoidu bliznowaciejącego typu Brunsting-Perry. Autorzy wykazali, że technika ta pozwala na precyzyjną lokalizację złogów IgG i IgA względem markerów błony podstawnej, co umożliwia potwierdzenie rozpoznania w sytuacjach, gdy krążące przeciwciała nie są wykrywane klasycznymi metodami. Wyniki badania wskazują na wysoką wartość LSCM jako narzędzia wspomagającego diagnostykę trudnych, immunologicznie heterogennych przypadków CPBP. Praca stanowi istotny wkład w rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych chorób pęcherzowych.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych

Publikacja 4

Pemphigus vulgaris mimicking dyshidrotic eczema: A case report

Autorzy: Katarzyna Osipowicz, Konrad Szymański, Cezary Kowalewski, Katarzyna Woźniak
Czasopismo, rok, wolumen, strony: World Journal of Clinical Cases, 2024, Case Report,
Manuscript No: 93605

Punktacja MEiN: –

Impact Factor: 0.8

Publikacja przedstawia unikatowy przypadek pęcherzycy zwykłej (PV), w którym manifestacja kliniczna znacząco odbiegała od typowego obrazu choroby. U 43-letniej pacjentki zmiany skórne przybrały postać krost zlokalizowanych na podeszwach stóp, układających się w girlandy i imitujących obraz wyprysku dyshydrotycznego (pompholyx). Tego typu obraz kliniczny jest niezwykle rzadki, a w literaturze światowej opisano zaledwie pojedyncze podobne przypadki. Nietypowa lokalizacja i morfologia zmian prowadziły do opóźnienia rozpoznania i podejmowania prób terapii empirycznej z powodu podejrzenia łuszczycy krostkowej czy grzybicy stóp.

Z perspektywy diagnostycznej kluczowe znaczenie miało kompleksowe zastosowanie badań immunopatologicznych. Histopatologia wykazała obecność akantolizy nadpodstawnej z licznymi komórkami akantolitycznymi, co odpowiada klasycznym zmianom w PV. Immunofluorescencja bezpośrednia (DIF) ujawniła obecność złogów IgG w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka w charakterystycznym układzie siateczkowatym. Immunofluorescencja pośrednia (IIF) wykazała krążące autoprzeciwciała w wysokim mianie, a test ELISA potwierdził obecność autoprzeciwciał przeciwko desmogleinie 3 (Dsg3), przy braku przeciwciał anty-Dsg1. Wynik ten jest szczególnie interesujący, ponieważ obecność wyłącznie przeciwciał anty-Dsg3 koreluje zazwyczaj z postacią śluzówkową PV, natomiast w omawianym przypadku obserwowano zmiany wyłącznie skórne, co poszerza wiedzę na temat fenotypowej zmienności choroby. Mykologia w kierunku grzybicy była ujemna.

Wyniki: Na podstawie wyników badań klinicznych, histopatologicznych i immunologicznych ustalono rozpoznanie pęcherzycy zwykłej. Wdrożono leczenie systemowe prednizonem w dawce początkowej 60 mg/dobę (0,7–0,8 mg/kg mc.), uzyskując początkowo poprawę kliniczną. Dawki steroidu stopniowo redukowano zgodnie z poprawą stanu klinicznego i

spadkiem miana autoprzeciwciał w IIF. W terapii długoterminowej stosowano dapson w dawce 100 mg/dobę, a następnie w leczeniu podtrzymującym 50 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem w małej dawce (5–10 mg/tydzień).

Pomimo stosowanego leczenia, w przebiegu kilkuletniej obserwacji odnotowano trzy istotne nawroty kliniczne. Pierwszy dotyczył wyłącznie podeszw, drugi obejmował owłosioną skórę głowy, a trzeci ponownie manifestował się jako krosty o układzie girlandowym w obrębie stóp. Każdorazowo obraz kliniczny sugerował inne jednostki chorobowe (łuszczycę krostkową, wyprysk dyshydrotyczny, infekcje grzybicze), co utrudniało diagnostykę. U pacjentki uzyskiwano remisje po intensyfikacji terapii prednizonem (do 60 mg/dobę) w skojarzeniu z dapsonem lub antybiotykami osłonowo. Co istotne, okresy remisji utrzymywały się nawet przez 2–3 lata, lecz nigdy nie uzyskano całkowitej negatywizacji przeciwciał w IIF i ELISA, co tłumaczyło skłonność do nawrotów.

Komentarz: Publikacja ma istotne znaczenie naukowe i praktyczne. Przedstawia przypadek wyjątkowy w skali światowej – siódmy opisany dotychczas przypadek PV imitującej wyprysk dyshydrotyczny. Doniesienie to znacząco poszerza spektrum fenotypowe PV, podkreślając, że choroba może manifestować się w sposób odbiegający od klasycznego obrazu klinicznego obejmującego błony śluzowe i skórę z pęcherzami surowiczymi.

Wnioski:

- podkreślono konieczność różnicowania PV z innymi dermatozami pęcherzowymi i krostkowymi (łuszczyca krostkowa, egzema dyshydrotyczna, pemfigoid dyshydrotyczny, grzybice stóp),
- wykazano kluczową rolę badań immunologicznych (DIF, IIF, ELISA) w ustaleniu rozpoznania w nietypowych przypadkach,
- zwrócono uwagę na fakt, że obecność przeciwciał anti-Dsg3 przy braku zmian śluzówkowych może występować w PV, co ma znaczenie dla klasyfikacji kliniczno-serologicznej choroby,

- wskazano na konieczność monitorowania miana przeciwciał nawet w okresie remisji klinicznej, ponieważ ich utrzymywanie się koreluje z ryzykiem nawrotów.

Podsumowanie publikacji

Publikacja przedstawia rzadki przypadek pęcherzycy zwykłej o nietypowym obrazie klinicznym, imitującym wyprysk dyshydrotyczny, co początkowo prowadziło do błędnych rozpoznań i opóźnienia wdrożenia właściwego leczenia. Dzięki zastosowaniu kompleksowej diagnostyki immunopatologicznej (histopatologia, DIF, IIF, ELISA) potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko desmogleinie 3 i ustalono właściwe rozpoznanie. Przebieg choroby charakteryzował się nawrotami o zmiennej lokalizacji, przy utrzymujących się wysokich mianach przeciwciał, co podkreśla konieczność długofalowego monitorowania serologicznego. Doniesienie poszerza wiedzę na temat fenotypowej heterogenności pęcherzycy zwykłej, zwraca uwagę na potrzebę szerokiej diagnostyki różnicowej oraz wskazuje na skuteczność leczenia skojarzonego glikokortykosteroidami i dapsonem w nietypowych postaciach choroby.

Udział habilitanta w przygotowanie niniejszej pracy było następujący: zbieranie danych, wykonywanie badań diagnostycznych, opracowanie danych

Podsumowanie oraz wnioski w odniesieniu do czwartego cyklu prac

W ostatnich latach rośnie liczba doniesień opisujących pęcherzowe choroby skóry i błon śluzowych, których etiologia jest złożona i często wieloczynnikowa. Analizowane przypadki i badania ukazują, że zarówno czynniki środowiskowe, jak i predyspozycje genetyczne, mogą prowadzić do aktywacji reakcji autoimmunologicznych lub zaburzeń strukturalnych w obrębie skóry i błon śluzowych, manifestujących się pęcherzami, nadżerkami i przewlekłymi ranami.

- **Potwierdzenie znaczenia analizy farmakologicznej w diagnostyce i leczeniu chorób autoimmunologicznych skóry**

Zarówno pemfigoid pęcherzowy (BP), jak i pęcherzyca zwykła (PV) zostały opisane w przedstawionych wyżej publikacjach w kontekście czynników zewnętrznych (urazu mechanicznego) oraz działania leków przeciwgruźliczych (ryfampicyny i izoniazydu). W obu przypadkach zaobserwowano, że dochodzi do zaburzenia integralności błony podstawnej (BMZ), aktywacji układu immunologicznego oraz produkcji autoprzeciwciał. Dodatkowo ryfampicyna, oprócz potencjału wywoływania PV, może

osłabiać skuteczność leczenia glikokortykosteroidami poprzez zmniejszenie ich stężenie we krwi i jednocześnie zwiększenie poziomu autoprzeciwciał, co może prowadzić do oporności na leczenie i przedłużenia przebiegu choroby. Wycofanie czynnika prowokującego (ryfampicyny) skutkowało kliniczną i immunologiczną remisją, co potwierdza znaczenie analizy farmakologicznej w diagnostyce i leczeniu chorób autoimmunologicznych skóry.

- **Poszerzenie spektrum fenotypowych mutacji KRT1**

Genetycznie uwarunkowane dermatozy, takie jak *epidermolysis bullosa simplex* (EBS) również mogą prezentować się jako pęcherzowe schorzenia, choć ich mechanizm powstawania wynika z mutacji w genach odpowiedzialnych za strukturę keratynocytów (np. KRT1). Przeprowadzone badania molekularne i histologiczne pozwoliły rozszerzyć znane spektrum fenotypowe mutacji KRT1 i po raz pierwszy pozwoliły na opisanie rodzinnej postaci EBS związanej z tą mutacją, co stanowi istotny wkład w rozpoznawanie nietypowych przypadków genodermatoz.

- **Zastosowane techniki LSCM w pemfigoidzie bliznowaciejącym**

Dopełnieniem całości jest analiza przypadku trudnego diagnostycznie pemfigoidu bliznowaciejącego typu Brunsting-Perry, w którym zastosowano technikę konfokalnej mikroskopii laserowej (LSCM). W warunkach niejednoznacznych wyników serologicznych LSCM umożliwiła dokładną lokalizację złogów immunoglobulin względem struktur błony podstawnej, potwierdzając diagnozę. Technika ta może stanowić cenne uzupełnienie klasycznych metod diagnostycznych w rzadkich postaciach autoimmunologicznych chorób pęcherzowych.

- **Znaczenie kompleksowej immunodiagnostyki w rozpoznawaniu nietypowych fenotypów pęcherzycy zwykłej**

Opisany przypadek pęcherzycy zwykłej o nietypowej manifestacji klinicznej, przypominającej wyprysk dyshydrotyczny, stanowi istotne uzupełnienie wiedzy o fenotypowej zmienności tej choroby. Publikacja potwierdza, że brak klasycznych objawów, takich jak nadżerki błon śluzowych, może prowadzić do opóźnionej diagnozy i błędnego różnicowania z innymi dermatozami, m.in. łuszczycą krostkową czy grzybicą stóp. Zastosowanie kompleksowej diagnostyki immunopatologicznej, obejmującej histopatologię, DIF, IIF oraz ELISA pozwoliło na jednoznaczne ustalenie rozpoznania i wykazanie obecności przeciwciał przeciwko desmogleinie 3, mimo ograniczenia zmian do skóry.

Na podstawie analizy powyżej przedstawionych wyników można wnioskować, że w diagnostyce i terapii dermatoz pęcherzowych niezbędne jest holistyczne podejście łączące ocenę czynników środowiskowych (leki, infekcje, urazy), analizę molekularną i histopatologiczną oraz dostęp do nowoczesnych metod obrazowania i immunodiagnostyki. Jedynie kompleksowa diagnostyka pozwala na trafne rozpoznanie, wdrożenie skutecznej terapii i uniknięcie powikłań systemowych.

Bibliografia

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):320-32. doi:10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
2. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, Bloecker IM, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Aug 9;7:49. doi:10.1186/1750-1172-7-49.
3. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010 Nov;146(11):1251-4. doi:10.1001/archdermatol.2010.322. PMID:21079062.
4. Chai ZT, Tan C, MeiQi Liao M, Kaur H, Pang SM, Phoon YW, Chandran NS, Lee HY. Diabetes mellitus and hyperglycemic complications in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1234-7. doi:10.1016/j.jaad.2019.11.018.
5. Kamada N, Ino N, Hatamochi A, Shinkai H. A case of bullous pemphigoid in a patient on hemodialysis. *J Dermatol*. 1998 Apr;25(4):246-9. doi:10.1111/j.1346-8138.1998.tb02390.x.
6. Pardo J, Rodriguez-Serna M, Mercader P, Fortea JM. Localized bullous pemphigoid overlying a fistula for hemodialysis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:S131-2.
7. Peruzzo J, Dias Pinheiro Dantas L, Zampese M. Bullous pemphigoid associated with chronic renal allograft rejection. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):e192-3. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.023.
8. Yesudian PD, Dobson CM, Ahmad R, Azurdia RM. Trauma-induced bullous pemphigoid around venous access site in a haemodialysis patient. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jan;27(1):70-2. doi:10.1046/j.0307-6938.2001.00938.x.

9. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MA, Duarte DJ, Cardim P, Fernandes MM, Santos OR. Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol*. 2011;86:319-26.
10. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1103-26. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.903.
11. Lee JYW, Liu L, Hsu CK, Aristodemou S, Ozoemena L, Ogboli M, Moss C, Martinez AE, Mellerio JE, McGrath JA. Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*. 2017 Jun;137(6):1378-80. doi:10.1016/j.jid.2017.01.004.
12. Rice AS, Crane JS. Epidermolytic hyperkeratosis (bullous ichthyosiform erythroderma). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
13. Brenner S, Sasson A, Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin Dermatol*. 2002 Mar-Apr;20(2):114-8. doi:10.1016/S0738-081X(01)00254-1. PMID:11973044.

g) Określenie wpływu habilitanta w rozwój nauki na podstawie przedstawionych cykli prac naukowych i podsumowanie całego osiągnięcia naukowego

Habilitantka wykazała istotny wkład w rozwój nauk medycznych, a konkretnie w diagnostykę LP, ze szczególnym uwzględnieniem OLP i liszaja płaskiego mieszkowego LPP. W opublikowanych pracach naukowych Habilitantka podkreśliła złożoność diagnostyczną tej jednostki chorobowej oraz ograniczenia obecnie obowiązujących kryteriów i algorytmów. Jednym z głównych osiągnięć badawczych jest **opracowanie nowego, autorskiego schematu diagnostycznego**, który stanowi odpowiedź na niespójność i niewystarczalność dotychczasowych wytycznych publikowanych zarówno przez instytucje krajowe, jak i międzynarodowe.

Habilitantka wykazała, że **lokalizacja zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej** istotnie koreluje z wynikami badań histopatologicznych, choć lokalizacje typowe dla OLP (podjęzykowe nadżerki czy zmiany na dziąsłach) **nie zawsze wykazują związek z pozytywnym wynikiem HP**. Największą wartość diagnostyczną przypisano owrzodzeniom błony śluzowej policzka, których ujemna wartość predykcyjna przewyższała nawet test DIF wykrywający złogi fibrynogenu. Jednocześnie Habilitantka wniosowała o **konieczności zachowania ostrożności w formułowaniu diagnozy wyłącznie na podstawie lokalizacji zmian**, zwłaszcza w warunkach praktyki klinicznej z ograniczonym dostępem do dodatkowych narzędzi diagnostycznych. Sugeruje to potrzebę zastosowania bardziej zaawansowanych metod analizy danych, jak sieci neuronowe, które jednak wymagają większych zbiorów danych.

W ramach **oceny przydatności diagnostycznej poszczególnych klas przeciwciał wykrywanych metodą DIF, po raz pierwszy w Polsce przeprowadzono porównanie tych wyników z wynikami histopatologii**, traktowanej jako test referencyjny. Pozwoliło to na obliczenie parametrów wiarygodności testów immunologicznych i wykazanie potrzeby ich jednoczesnego stosowania z HP oraz powtarzania biopsji w przypadkach niejednoznacznych.

W kontekście liszaja mieszkowego, Habilitantka przedstawiła **pierwsze w Polsce doświadczenia z przeszczepem włosów u pacjentów z tą chorobą**. Pomimo ograniczonej liczby przypadków, wykazano, że taki zabieg może przynieść efekt terapeutyczny i poprawę estetyczną, ocenianą zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy.

W swoich analizach Habilitantka odnosi się także do innych pęcherzowych chorób skóry, takich jak pemfigoid czy pęcherzyca zwykła (PV), podkreślając wpływ czynników środowiskowych, w tym leków (np. ryfampicyny) oraz infekcji (gruźlica), na ich rozwój i przebieg kliniczny. **Udokumentowano przypadek PV wywołanej najprawdopodobniej przez lek przeciwgruźliczy oraz opóźnienie remisji choroby wskutek jego interakcji z glikokortykosteroidami.**

Dodatkowo, Habilitantka **przyczyniła się do poszerzenia wiedzy na temat rzadkich mutacji genetycznych w chorobach pęcherzowych, opisując pierwsze przypadki dziedzicznej *epidermolysis bullosa simplex* związanej z mutacją w genie KRT1.** To odkrycie otwiera nowe perspektywy w zakresie diagnostyki genetycznej.

Podsumowując, Habilitantka nie tylko **zidentyfikowała braki w istniejących standardach diagnostycznych**, ale także **zapropozowała konkretne narzędzia i schematy, które mogą usprawnić rozpoznawanie i różnicowanie liszaja płaskiego oraz innych chorób pęcherzowych.** Jej badania mają praktyczne znaczenie kliniczne i stanowią istotny wkład w rozwój dermatologii i innych nauk medycznych.

Przyszłe kierunki badań

- Kontynuacja prowadzenia badań naukowych w obszarze liszaja; w przygotowaniu jest kolejna praca, dotycząca leczenia zmian skóry głowy w przebiegu LPP naltreksonem.
- Habilitantka zajmuje się także łysieniem androgenowym; prowadzę ocenę wpływu ksantohumolu na efektywność przeszczepienia mieszków włosowych.
- Kolejnym obszarem zainteresowań habilitantki jest leczenie blizn. Gromadzi dane z praktyki klinicznej w zakresie leczenia blizn po cięciu cesarskim za pomocą lasera oraz blizn potrądzikowych za pomocą kwasów w celu optymalizacji efektywności tej terapii.
- Habilitantka zajmuje się także EB. Okazjonalnie – ponieważ jest to choroba rzadka – prowadzi leczenie teleangiektazji u pacjentek z EB; bierze udział w opracowaniu polskich wytycznych dotyczących leczenia pacjentów dotkniętych tą chorobą.
- Habilitantka pracuje również nad planowaniem i tworzeniem receptur kosmetyków do pielęgnacji owłosionej skóry głowy i włosów, wymienionych w punkcie 11.2. Opracowane receptury kosmetyków będą oceniane w badaniach planowanych badaniach klinicznych. Razem z prof. Joanną Harasim z Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu.
- Habilitantka planuje badania nad zastosowaniem AI do diagnostyki i leczenia chorób skóry głowy.
- Habilitantka zamierza stworzyć konferencję przeznaczoną dla lekarzy i lekarzy dentyków, dotyczącą kompetencji miękkich¹.

¹ **27 września 2025 roku w hotelu PURO w Warszawie odbędzie się Konferencja MIND&MED “Medycyna - biznes i relacje w dobrym stylu”.** Konferencja **Mind & Med** to kompleksowy projekt edukacyjny skierowany do lekarek różnych specjalizacji oraz dentyerek, które chcą rozwijać swoje kompetencje miękkie związane z opieką nad pacjentem oraz rozwojem placówek ochrony zdrowia. Celem wydarzenia jest dostarczenie uczestniczkom praktycznej wiedzy, narzędzi oraz inspiracji niezbędnych do skutecznego prowadzenia własnej praktyki medycznej, zarządzania personelem medycznym oraz budowania wizerunku eksperckiego w mediach. Głównym wyzwaniem, na które odpowiada konferencja, jest brak w programie studiów medycznych edukacji w tym obszarze, dostosowanej do specyficznych potrzeb kobiet w branży medycznej.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

a) Staże międzynarodowe

Po uzyskaniu stopnia doktora:

1.	Klinika Medycyny Estetycznej US Dermoestetica, Barcelona 03.2025	Szkolenie z zakresu ultrasonografii u dr Oscara Ramineza w ośrodku medycyny estetycznej US Dermoestetica https://usdermoestetica.com/
2.	Szpital św. Jerzego, Sydney, Australia, 08.2019-09.2019	Staż u prof. Dedee Murrell w ośrodku specjalizującym się w chorobach pęcherzykowych i chorobach takich jak pęcherzowe oddzielanie się naskórka. https://www.unsw.edu.au/staff/dedee-murrell
3.	Klinika Sinclair, Melbourne, Australia, 09.2019	Staż u prof Rodney Sinclair Department of Medicine at the University of Melbourne and director of Sinclair Dermatology. https://www.sinclairdermatology.com.au/team/prof-rod-sinclair
4.	Instytut Melanome Australia 09.2019	Staż u dr Lindy Martin w Ośrodku specjalizującym się w chorobach nowotworowych, takich jak czerniak https://melanoma.org.au

5.	The University of Sydney Central Clinical School Australia, 10.2019	Staż w klinice laseroterapii dr. Roberta Chow AM MB BS (Hons) FRACGP FAMAC M Appl Sci PhD Grad Cert Pain Management The University of Sydney Central Clinical School Brain and Mind Centre, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney
5.	Klinika Dermatologii i Wenerologii, Freiburg, Niemcy 12.2017	Staż u Prof. dr med. Cristina Has z zakresu dermatozy oraz chorób pęcherzowych skóry cristina.has@uniklinik-freiburg.de

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

1.	Uniwersyteckie Centrum Medyczne Groningen (UMGC), Groningen, Holandia, 06.2017-08.2017	Staż – dermatologia, choroby pęcherzowe Prof. Marcellinus Franciscus (Marcel) Jonkman https://www.umcg.nl
3.	Szpital Schwabing Munchen, Munich Area, Niemcy 09.2012-10.2012	Staż - chirurgia dziecięca u prof. dr med. Stuarda Hosie https://www.muenchen-klinik.de/
4.	Szpital ogólny w Zagorze, Grecja 06.2012-08.2012	Staż - na oddziale chorób wewnętrznych

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

a) Mentoring

1.	Szpitala św. Jerzego w Sydney, Australia, 08.2019	Mentoring dermatologiczny w kampusie
----	---	--------------------------------------

b) Wykłady i wystąpienia

Udział czynny

1.	AMWC Aesthetic & Anti-aging Medicine World Congress- Dubai 1-3. 10. 2025	Prezentacja: Hair Restoration - Correlation between metabolic profiles and trichoscopic hair characteristics: Insights into personalized dermatological treatment” Katarzyna Osipowicz, Patrycja Łazicka
2.	European Hair Research Society Meeting & Trichoscopy Course (EHRS2025) 29-31 maja 2025	Poster: “Xanthohumol as a Novel Approach to Enhance Scalp Healing and Comfort After Hair Transplantation” Katarzyna Osipowicz, Darya Andreichuk, Patrycja Łazicka, Piotr Turkowski
3.	European Hair Research Society Meeting & Trichoscopy Course (EHRS2025) 29-31 maja 2025	Poster: “Application of a Picosecond Laser in the Treatment of Androgenic Alopecia: a Case Report” Katarzyna Osipowicz, Darya Andreichuk, Patrycja Łazicka, Piotr Turkowski
4.	European Academy Of Dermatology And Venerology (EADV) Congress, 10.2023	Poster: “Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review of Lichen Planus” Katarzyna Osipowicz

5.	XVI Kongres Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, 10.2023	Prezentacja: „Charakterystyka autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych skóry u osób po przeszczepach narządowych” Katarzyna Osipowicz , Katarzyna Woźniak, Cezary Kowalewski
6.	XIV Sympozjum naukowo-szkostwa Dermatologicznego "Polska Akademia Dermatologii i Wenerologii" 20.06-22.06.2024	Prezentacja: Diagnostyka liszaja płaskiego jamy ustnej - doświadczenie własne Katarzyna Osipowicz , Patrycja Łazicka, Katarzyna Woźniak, Cezary Kowalewski
7.	XIV Sympozjum naukowo-szkostwa Dermatologicznego "Polska Akademia Dermatologii i Wenerologii" 20.06- 22.06.2024	Prezentacja: Analiza skuteczności leczenia łysienia - doświadczenie własne Katarzyna Osipowicz , Patrycja Łazicka
8.	XIV Sympozjum naukowo-szkostwa Dermatologicznego "Polska Akademia Dermatologii i Wenerologii" 20.06- 22.06.2024	Prezentacja: Związek pomiędzy nasileniem łysienia a efekty po zabiegu FUE, doświadczenie własne. Piotr Turkowski, Katarzyna Osipowicz
9.	8th Continental congress of dermatology international of dermatology international society of dermatology with 12th controversies in dermatology, Wrocław 23.05.2024	Poster: Comorbidities in Patients with Hair Loss: A Gender- Based Analysis Katarzyna Osipowicz , Patrycja Łazicka

	- 25.05.2024	
10.	8th Continental congress of dermatology international of dermatology international society of dermatology with 12th controversies in dermatology, Wrocław 23.05.2024 - 25.05.2024	Poster: The Influence of Depression on the Severity of hair Loss at Diagnosis Katarzyna Osipowicz , Piotr Turkowski, Patrycja Łazicka
11.	8th Continental congress of dermatology international of dermatology international society of dermatology with 12th controversies in dermatology, Wrocław 23.05.2024 - 25.05.2024	Poster: The Relationship Between the Severity of Hair Loss and Emotions Following FUE Hair transplantation: Personal Experience Piotr Turkowski, Katarzyna Osipowicz , Patrycja Łazicka

12.	XXII Międzynarodowy Kongres Medycyny Estetycznej i Anti-Aging, 22-24.11.2024	Prezentacja: Ocena Skuteczności Leczenia Blizn Po Cesarskim Cięciu Za Pomocą Lasera Pikosekundowego Oraz Wpływ Na Jakość Życia Patrycja Łazicka, Katarzyna Osipowicz , Daria Andreichuk
13.	Sekcja Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 24-25.10.2024	Prezentacja: Ocena skuteczności leczenia blizn po cesarskim cięciu za pomocą lasera picosekundowego oraz wpływ na jakość życia pacjentek Patrycja Łazicka, Katarzyna Osipowicz , Daria Andreichuk
14.	Sekcja Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 24-25.10.2024	Prezentacja: Analiza skuteczności leczenia łysienia za pomocą różnych terapii farmakologicznych Patrycja Łazicka, Katarzyna Osipowicz , Piotr Turkowski, Martyna Pajek
15.	53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference 6-9.06. 2020 Konferencja online	Poster: Molecular analysis of Polish patients with Mendelian Disorders of Cornification Katarzyna Wertheim-Tysarowska, Katarzyna Osipowicz , Anna Dorota Kutkowska-Kaźmierczak, Justyna Sawicka, Monika Jackiewicz, Olga Malinowska, Monika Gos, Agnieszka Magdalena Rygiel, Katarzyna Niepokój, K. Woźniak, Cezary Kowalewski, Jerzy Bal
16.	51 st European Society of Human Genetics Conference 16–19.06.2018, Fiera Milano Congressi, Milan Włochy	Poster: Results of diagnostics of ichthyoses and epidermolysis bullosa using dedicated next generation sequencing panel K. Wertheim-Tysarowska, D. Śniegórska, A. Grabarczyk, S. Radomska, A. Kutkowska-Kaźmierczak, J. Sawicka, M. Jackiewicz, P. Bialik, A. Kujko, A. M. Rygiel, K. Niepokoj, L. Ruszkowska, K. Osipowicz , R. Smigiel, B. Wawrzycki, K. Wozniak, A. Jazela-Stanek, A. Jakubiuk- Tomaszuk, A. Eckersdorf-Mastalerz, A. Barczyk, D. Marańska, I. Dąbrowska-Wójciak, K. Ebner, J. Castaneda, N. Bezniakow, M. Firek-Pędras, E. Obersztyn, M. Pasinska, A. Pietrzyk, K.

		Szczaluba, J. Wierzba, P. Wlasienko, C. Kowalewski, J. Bal
--	--	--

Udział bierny

<u>1.</u>	Kongres EADV Młodzieżowy Specjalista do 35 lat, Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii, 01.2021
<u>2.</u>	XXIV Światowy Kongres Dermatologii w Mediolanie, “Trudności w leczeniu bólu u pacjenta z epidermolizą pęcherzową” 06.2019
<u>3.</u>	Konferencja „Alergologia i Dermatoimmunologia Dzieci i Dorosłych”, 05.2019
<u>4.</u>	Światowy Kongres Dermoskopii, Tesaloniki, Grecja 06.2018
<u>5.</u>	XII Sympozjum Naukowo-Szkoleniowe, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Kielce 04.2018
<u>6.</u>	IX Światowy Kongres Świądu, Wrocław 10.2017
<u>7.</u>	EADV, kurs wspierania rezydenta – choroby pęcherzowe, Groningen, Holandia 06.2017
<u>8.</u>	XIV Wiosenne Sympozjum Europejskie – Akademia Dermatologii i Wenerologii, Belgia 05.2017
<u>9.</u>	Konferencja Naukowo-Szkoleniowa 13. Akademia Dermatologii i Alergologii, 02.2017
<u>10.</u>	XXV Kongres Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii, 10.2016

<u>11.</u>	Konferencja naukowo-szkoleniowa „Interdyscyplinarne Twarze Dermatologii”, Bydgoszcz,10.2016
<u>12.</u>	XXV Kongres EADV, 09.2016
<u>13.</u>	Konferencja naukowo-szkoleniowa: Szkoła Dermatologii Onkologicznej,06.2016
<u>14</u>	XIII Wiosenne Sympozjum Europejskie Akademia Dermatologii i Wenerologii, Grecja 05.2016
<u>15.</u>	Kongres Sekcji Młodzieży – Polskie Społeczeństwo Dermatologii, 11.2015
<u>16.</u>	Konferencja Naukowo-Szkoleniowa 3d Pacjent Trzech Sekcji - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w Iławie,04.2015
<u>17.</u>	Konferencja - Akademia Czerniak, 04.2014
<u>18.</u>	XV Kongres Stowarzyszenia Dermatologii Estetycznej, 03.2014
<u>19.</u>	Kontrowersje w dermatologii – Konferencja Przeglądu Dermatologicznego, 12.2013
<u>20.</u>	Konferencja Naukowa Małopolsko-Podkarpacko-Świętokrzyskiej Sekcji. Polskiego Towarzystwa Chirurgii Dziecięcej, 03.2013
<u>21.</u>	XIV Kongres Towarzystwa Polskiego – chirurgia dzieci, 09.2012
<u>22.</u>	Zorganizowane Warsztaty Transplantologiczne w Ramach Projektu „Dawstwo Narządów” - Ifmsa Kraków, 05.2011
<u>23.</u>	I Konferencja Medicalcases.pl Alergologia i dermatoimmunologia, dzieci i dorośli, Kazimierz Dolny, 32 Zjazd Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, 03.2011

c) Działalność dydaktyczna

Obecna

1.	Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego, 12.2023 - obecnie	Prowadzenie zajęć dydaktycznych z zakresu Medycyny estetycznej z elementami chirurgii plastycznej
2.	Klinika Dermatologiczna Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus, Warszawa, 09.2019 – obecnie	Starszy asystent
3.	Stowarzyszenie Lekarzy Dermatologów Estetycznych, 2019 do obecnie	Prowadzenie wykładów w Międzynarodowym Centrum Medycyny Anti-Aging

Przeszła

1.	Wyższą Szkołą Inżynierii i Zdrowia w Warszawie na kierunku Kosmetologia (studia I stopnia). Realizowany moduł: Dermatologia. 10.2021-02.2022	Prowadzenie zajęć dydaktycznych
----	--	---------------------------------

d) Popularyzacja nauki

1.	Kaleidoscope – wydanie 1 czerwiec 2025	Holistyczne podejście do zdrowia i urody - artykuł.
2.	Zwierciadło – wydanie 16 maj 2025	Piękne to znaczy zadbane. Jak dbać o dłonie? Pytamy dermatolożkę. – dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
3.	Kaleidoscope – wydanie 1 maj 2025	Specjaliści i chirurgii i transplantacji włosów - artykuł.
4.	Zwierciadło – wydanie 1 kwiecień	Jak tlen bez niego życie na ziemi nie mogłoby istnieć produkuje w komórkach energię niezbędną do regeneracji. Czysty tlen wykorzystuje się zarówno w terapiach medycznych, jak i zabiegach kosmetycznych” zabieg DermaOXY –odpowiada dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
5.	Elle – wydanie 29 kwiecień 2025	Zabiegi na ciało - artykuł popularno-naukowy.
6.	Elle – wydanie marzec 2025	Skórne reguły gry - podobno zasady są po to, żeby je łamać. Nie w przypadku pielęgnacji. W przypadku pielęgnacji skóry, tutaj istnieją, by ich przestrzegać - z korzyścią dla nas. Poznaj je wszystkie - artykuł popularno-naukowy.
7.	Kaleidoscope – wydanie 1 marca 2025	Nowoczesne techniki liftingu twarzy - artykuł.
8.	TwójStyl wydanie internetowe - wydanie marzec 2025	To musimy wiedzieć używając filtrów mineralnych. Źle stosowane mogą szkodzić skórze - wypowiedź dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
9.	WP abc Zdrwie - Behealthy magazine - wydanie 14 marca 2025	Botoks i sauna u fryzjera. Dzięki tym zabiegom włosy odzyskują blask i miękkość - wywiad z dr. n med. Katarzyna Osipowicz.
10.	Kaleidoscope – wydanie 1 luty 2025	Piękno tkwi w detalach - artykuł.
11.	Dermatic.pl – wydanie internetowe luty 2025	Zabiegi dla kobiet po 50 na Wywiad z dr n. med Katarzyna Osipowicz.

12.	Vouge - styczeń 2025	5 trendów w pielęgnacji skóry i podejściu do urody które zaskoczą 2025 roku - artykuł popularno-naukowy.
13.	Kaleidoscope – wydanie 1 styczeń 2025	Korekta sylwetki - artykuł.
14.	Elle - wydanie styczeń 2025	Fokus na kolagen - artykuł popularno-naukowy.
15.	Kaleidoscope - wydanie grudzień 2024	Korekta piersi w OT.CO Clinic - artykuł.
16.	Gentleman rozkładówka – wydanie grudzień 2024	Nowa era męskości: medycyna estetyczna dla gentlemanów – artykuł popularno–naukowy
17.	Elle – wydanie grudzień 2024	Odnova na miarę. Regeneracja czy biostymulacja? Oto jest pytanie, o tym jaka jest różnica między tymi zabiegami i jak prawidłowo dobrać terapię do potrzeb skóry odpowiada dr n. med. Katarzyna Osipowicz dermatolożka z Kliniki Osipowicz
18.	Kaleidoscope – wydanie listopad 2024	Piękno w OT.CO Clinic - artykuł.
19.	Kaleidoscope – wydanie październik 2024	Nowoczesna technologia hi-tech” w OT.CO Clinic - artykuł.
20.	Glamour – wydanie październik 2024	Komentarz o dr Katarzynie Osipowicz o OT.CO Clinic.
21.	Kaleidoscope – wydanie wrzesień 2024	Przeszczep włosów - artykuł.
22.	Kaleidoscope – wydanie sierpień 2024	Lifting skroniowy - artykuł.
23.	Estetyczny-portal.pl wydanie internetowe, sierpień 2023	Kiedy pielęgnacja nie wystarczy i trzeba się udać do specjalisty? Odpowiada - dr n. med. Katarzyna Osipowicz
24.	Kaleidoscope – wydanie lipiec	Piękno w OT.CO Clinic - artykuł.
25.	Newsweek – czerwiec 2023 –	Wypowiedź dr Katarzyny Osipowicz na temat medycyny estetycznej.
26.	Kaleidoscope – wydanie czerwiec 2023	Najlepiej w OT.CO Clinic - artykuł.

27.	Gentleman rozkładówka - czerwiec 2023	Przeszczep włosów - szansa na odzyskanie bujnych zdrowych włosów” – OT.CO Clinic - artykuł popularno-naukowy.
28.	Elle – czerwiec 2023	Mały komentarz w wydaniu Elle „Z głową w chmurach” – dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
29.	Kaleidoscope – wydanie maj 2024	Piękno przez cały rok z OT.Co Clinic - artykuł.
30.	Kaleidoscope – wydanie kwiecień 2024	Odkryj nowe możliwości leczenia skóry w OT.CO Clinic- artykuł.
31.	Medycyna estetyczna Uroda + medycyna – marzec 2024	Laseroterapia dla każdego? Dzięki zabiegom laserem można pozbyć nieestetycznego problemu skórnoego a przy okazji ograniczyć koszty związane z zakupem nieskutecznych kremów i preparatów. Istotna jest tu jednak idealna diagnostyka problemu i dobranie przez specjalistę właściwej terapii – odpowiada dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
32.	Kaleidoscope – wydanie marzec 2024	Popraw jakość życia - artykuł.
33.	Kaleidoscope -wydanie luty 2024	Kiedy wykonywać zabiegu laserowe - artykuł.
34.	Kaleidoscope – wydanie styczeń 2024	Innowacyjne zabiegi na piersi i pośladki - artykuł.
35.	Biotechnologia wydanie internetowe – wydanie grudzień 2023	Jak powinna wyglądać pielęgnacja skóry przed i po zrobieniu tatuażu. Wywiad z dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
36.	SUPER-PHARM – wydanie internetowe 23.02.2021	Zaskórniki otwarte i zamknięte – jak się ich pozbyć? - odpowiada dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
37.	Viva Beauty ekspert wydanie luty 2022	Do korekty” przebarwienia choć nie z niewielkie potrafią spędzać sen z powiek, szczególnie kobietom które nie chcą oglądać w lustrze doskonałości. Jak je zniwelować i zapobiegać powstawaniu kolejnych opowiada dr. n. med. Katarzyna Osipowicz.
38.	Dzień dobry TVN – wydanie internetowe 17 listopad 2021	Tanie apteczne hity i ich niezwykle zastosowanie. Czy wiesz, że krople żołądkowe wygładzają włosy? – odpowiada dr n. med. Katarzyna Osipowicz.

39.	Dzień dobry TVN – wydanie internetowe 9 listopad 2021	Obalamy 5 mitów na temat kremów do twarzy. Trzeba trzymać. je w lodówce - wywiad dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
40.	MAKEPIO – wydanie internetowe 22.07.2021	Worki pod oczami – jak się ich pozbyć raz na zawsze?” Zapytaliśmy eksperta dr Katarzynę Osipowicz.
41.	Wysokie obcasy – wydanie lipiec 2021	Terapia aminokwasami –wywiad dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
42.	Teraz Wilanów – wydanie czerwiec 2021	Zabiegi medycyny estetycznej a COVID – 19” wywiad z dr n med. Katarzyna Osipowicz.
43.	Allbeauties – wydanie internetowe 22.04.2021	Kiedy powinno zacząć się używać kosmetyków przeciwzmarszczkowych i czy warto sięgać po te z oznaczeniem wieku? – wywiad dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
44.	SUPER -PHARM – wydanie internetowe 20.04.2021	Jak o cerę dba dermatolog? Swoje sposoby na piękną cerę zdradza dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
45.	SUPER-PHARM – wydanie internetowe 13.04.	Jak pielęgnować skórę podczas kuracji izotretynoiną? – wywiad dr n. med. Katarzyna Osipowicz
46.	SUPER-PHARM – wydanie internetowe 29.01.2021	Dlaczego włosy wypadają? Wywiad z dermatolog dr Katarzyną Osipowicz
47.	Uroda Beauty - wydanie styczeń 2021	Gwarancja gładkiej skóry - artykuł popularno-naukowy.
48.	Vouge – wydanie 6.12.2020	Najlepsze dla mężczyzny” - wywiad z dr n. med. Katarzyna Osipowicz i dr n. med. Piotr Turkowski
49.	Super Mama – wydanie internetowe 27.11.2020	Czy noszenie maseczek w dobie koronawirusa jest bezpieczne dla naszego bezpieczeństwa? – wywiad z dr. n med. Katarzyna Osipowicz.
50.	Elle – wydanie listopad 2020	Dieta i styl życia, jaki ma to wpływ na urodę - wypowiedź dr n. med. Katarzyna Osipowicz
51.	Teraz Wilanów – wydanie czerwiec 2020	Klinika lekarzy wrażliwych na piękno - tekst o OTCO Clinic
52.	Gala.pl – wydanie internetowe 26.05.2020	Trądzik u dorosłych: Skąd się bierze i jak go leczyć? wywiad z – dr n. med. Katarzyna Osipowicz.
53.	Sukces jest kobietą – wydanie 26 marca 2020	Biznes się nie poddaje: dr n. med. Katarzyna Osipowicz: Po 1 – Bezpieczeństwo! - artykuł

		popularno-naukowy.
54.	NIOXIN - luty 2020	Wideokonferencja na temat wypadania włosów

e) Działalność organizacyjna

1.	Konferencja Mind Med, wrzesień 2025 r Warszawa	Organizacja konferencji dla branży medycznej
2.	„Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego” 24-25 października 2024 r. Łódź	Funkcja moderatora sekcji „Prezentacja Przypadków”

3.	Konferencja Akademia Dermatologii i Wenereologii, Kazimierz Dolny 06.2022	Komitet organizacyjny - uczestnictwo aktywne w planowaniu wydarzenia, układaniu agendy, aktywna pomoc organizacyjna w trakcie wydarzenia
----	---	--

f) Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Aktualne

1.	członkostwo od 2019 r.	Międzynarodowe Towarzystwo Dermatologiczne
2.	członkostwo od 2016 r.	Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Dermatologicznej ISDS
3.	członkostwo od 2016 r.	Dermatologia ESCAD, Europejskie Towarzystwo Kosmetyczne i Estetyczne
4.	członkostwo od 2015 r.	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii EADV

5.	członkostwo od 2015 r.	Polskie Towarzystwo Medycyny Estetycznej POLME
6.	członkostwo od 2015 r.	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
7.	członkostwo od 2014 r.	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Historyczne

1.	członkostwo 01.2012-12.2012	Europejskie Stowarzyszenie Chirurgów Dziecięcych EUPSA
----	-----------------------------	--

7. Rozdziały w podręcznikach

Wertheim-Tysarowska K, Osipowicz K. Genodermatozy. [w:] Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju u dzieci. Red. Śmigiel, Robert; Szczałuba, Krzysztof: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021, 778 s. ISBN 978-83-200-6418-6

Osipowicz K., Turkowski P., Julia Tarnowska., Patrycja Łazicka Zastosowanie przeszczepu włosów - zasady

ogólne i rola w feminizacji czoła. [w:] Chirurgia szczękowo-twarzowa, estetyczna i plastyczna u pacjentów ze zdiagnozowaną dysmorfia płciową. Red. Pokrowiecki R.: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2025

Osipowicz K., Julia Tarnowska. Aspekty pielęgnacji skóry u pacjentów transpłciowych - przygotowanie oraz opieka pooperacyjna. [w:] Chirurgia szczękowo-twarzowa, estetyczna i plastyczna u pacjentów ze zdiagnozowaną dysmorfia płciową. Red. Pokrowiecki R.: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2025

8. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych

1.	<p>Osipowicz, K.; Szymański, K.; Pietrzyk, E.; Milczarek, E.; Kowalewski, C.; Górska, R.; Woźniak, K. Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus and Related Lesions: Sensitivity, Specificity, and Diagnostic Accuracy in a Single Diagnostic Center in Poland. <i>Dent. J.</i> 2024, 12, 396. https://doi.org/10.3390/dj12120396</p>
2.	<p>Rossel SVJ, Reich A, Baniel A, Wertheim-Tysarowska K, Frommherz LH, Nolberczak D, Lesiak A, Kwiek B, Osipowicz K, Bekkenk MW, Spruijt L, Seyger MMB, Kołt-Kamińska M, Giehl K, Nartbutt J, Vreeburg M, Steijlen PM, Sprecher E, van Geel M, Gostyński AH. Exploring shared clinical features and successful therapeutic interventions in CARD14-associated papulosquamous eruption. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2024 Nov 20. doi: 10.1111/jdv.20420. Epub ahead of print. PMID: 39564931.</p>
3.	<p>Wertheim-Tysarowska, K., Osipowicz, K., Woźniak, K. <i>et al.</i> Molecular analysis of inherited disorders of cornification in polish patients show novel variants and functional data and provokes questions on the significance of secondary findings. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 19, 413 (2024). https://doi.org/10.1186/s13023-024-03395-4</p>
4.	<p>Osipowicz, K., Turkowski, P., & Zdolińska-Malinowska, I. (2024). Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus. <i>Diagnostics</i>, 14(14), 1525. https://doi.org/10.3390/diagnostics14141525</p>
5.	<p>Osipowicz, K., Turkowski, P., & Zdolińska-Malinowska, I. (2024). Classification-Predictive Model Based on Artificial Neural Network Validated by Histopathology and Direct Immunofluorescence for the Diagnosis of Oral Lichen Planus. <i>Diagnostics</i>, 14(14), 1525. https://doi.org/10.3390/diagnostics14141525</p>
6.	<p>Wertheim-Tysarowska, K.; Osipowicz, K.; Gielniewski, B.; Wojtaś, B.; Szabelska-Beręsewicz, A.; Zypych-Walczak, J.; Mika, A.; Tysarowski, A.; Duk, K.; Rygiel, A.M.; et al. The Epidermal Transcriptome Analysis of a Novel c.639_642dup LORICRIN Variant-Delineation of the Loricrin Keratoderma Pathology. <i>Int. J. Mol.</i></p>

	Sci. 2023, 24, 9459. https://doi.org/10.3390/ijms24119459
7.	Pach, J.; Regulski, P.A.; Tomczyk, J.; Reymond, J.; Osipowicz, K. ; Strużycka, I. Prevalence of Taurodontism in Contemporary and Historical Populations from Radom: A Biometric Analysis of Radiological Data. <i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 5988. https://doi.org/10.3390/jcm12185988 .
8.	Mika A., Pakiet A., Szczygielski O., Wozniak K., Osipowicz K. , Kowalewski C., Krześniak N., Noszczyk B., Wertheim-Tysarowska K. Fatty acid profiles in various lipid fractions in the female epidermis. Does the body site and age matter? <i>Acta Biochimica Polonica.</i> 2022; 69(3):657-671. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6131 .
9.	Osipowicz, K. , Wertheim-Tysarowska, K., Kwiek, B., Jankowska, E., Gos, M., & Charzewska, A. et al. (2021). Bullous diseases caused by KRT1 gene mutations: from epidermolytic hyperkeratosis to a novel variant of epidermolysis bullosa simplex. <i>Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii</i> , 38(6), 1032-1038. https://doi.org/10.5114/ada.2020.98564 .
10.	Osipowicz, K. , Wychowanski, P., Nieckula, P., Shamsa, S., Wertheim-Tysarowska, K., & Wozniak, K. et al. (2021). Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen. <i>Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii</i> , 38(6), 979-984. https://doi.org/10.5114/ada.2020.97072 .
11.	Sawicka, J., Kutkowska-Kaźmierczak, A., Woźniak, K., Tysarowski, A., Osipowicz, K. , Poznański, J., Rygiel, A. M., Braun-Walicka, N., Niepokój, K., Bał, J., Kowalewski, C., & Wertheim-Tysarowska, K. (2020). Novel and recurrent variants of ATP2C1 identified in patients with Hailey-Hailey disease. <i>Journal of applied genetics</i> , 61(2), 187–193. https://doi.org/10.1007/s13353-020-00538-8 .
12.	Kurnicka, K., Osipowicz, K. , Dzikowska-Diduch, O., Wertheim-Tysarowska, K.,

	<p>Kowalewski, C., & Pruszczyk, P. (2020). The analysis of echocardiographic results in patients suffering from epidermolysis bullosa. <i>Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii</i>, 37(6), 871-878. https://doi.org/10.5114/ada.2020.102101.</p>
13.	<p>Osipowicz K, Jakubowska B, Kowalewski C, Hashimoto T, Wozniak K (2019) Laser Scanning Confocal Microscopy for Diagnostics of Brunsting-Perry Type Cicatricial Pemphigoid Cases, along with Review of Literature. <i>J Clin Exp Dermatol Res</i> 10: 479. doi: 10.4172/2155-9554.1000479.</p>
14.	<p>Osipowicz, K., Kowalewski, C., & Woźniak, K. (2018). Mycobacterium tuberculosis and pemphigus vulgaris. <i>Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii</i>, 35(5), 532-534. https://doi.org/10.5114/ada.2018.72744.</p>
15.	<p>Kwiek, B., Ambroziak, M., Osipowicz, K., Kowalewski, C., Rożalski, M. Treatment of Previously Treated Facial Capillary Malformations: Results of Single-Center Retrospective Objective 3-Dimensional Analysis of the Efficacy of Large Spot 532 nm Lasers. <i>Dermatologic Surgery</i> 44(6):p 803-813, June 2018. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001447.</p>
16.	<ul style="list-style-type: none"> • Osipowicz, K., Kalinska-Bienias, A., Kowalewski, C. and Wozniak, K. (2017), Development of bullous pemphigoid during the haemodialysis of a young man: case report and literature survey. <i>Int Wound J</i>, 14: 288-292. https://doi.org/10.1111/iwj.12670.

9. Recenzje w czasopismach punktowanych

1.	12. 2023 r.	Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications
2.	01.2024 r.	World Academy of Sciences Journal, Spandidos Publications
3.	03.2024 r.	World Academy of Sciences Journal, Spandidos Publications
4.	03.2024 r.	Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications
5.	08.2024 r.	Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications
6.	09.2024 r.	International Journal of Molecular Medicine, Spandidos Publications
7.	12.2024 r.	International Journal of Molecular Medicine, Spandidos Publications
8.	12.2024 r.	Molecular Medicine Reports, Spandidos Publications
9.	01.2025 r.	Experimental and Therapeutic Medicine, Spandidos Publications
10.	01.2025 r.	International Journal of Dermatology and Venereology, Wolters Kluwer (I)
11.	01.2025 r.	International Journal of Dermatology and Venereology, Wolters Kluwer (II)
13.	05.2025 r.	Archives of Dermatological Research, Elsevier

10. Recenzje prac dyplomowych

1.	listopad 2021 r.	Oksana Bilousova „Łuszczyca jako choroba autoimmunologiczna” (Praca licencjacka na kierunku Kosmetologia, Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie)
2.	listopad 2021 r.	Klaudia Bajera „Przeszczep włosów jako metoda walki z łysieniem” (Praca licencjacka na kierunku Kosmetologia, Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie)
3.	listopad 2021 r.	Małgorzata Lis „Przeszczep włosów jako metoda leczenia zaawansowanego stadium łysienia androgenowego u kobiet i mężczyzn” (Praca licencjacka na kierunku Kosmetologia, Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie)
4.	listopad 2021 r.	Tetiana Lazoryk „Metody leczenia trądziku pospolitego w gabinecie kosmetycznym” (Praca magisterska na kierunku Kosmetologia, Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie)

11. Omówienie pozostałych osiągnięć

Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej

a) Udział w badaniach klinicznych w roli badacza (głównego lub podbadacza)

	WSKAZANIE	ROK	FAZA
1.	Atopowe zapalenie skóry u dzieci od 2 do 12 lat/	2024-now	III
2.	EBS	2024-now	III
3.	Łysienie plackowate u dorosłych	2024-now	III

4.	Bielactwo niesegmentalne	2024-now	III
5.	Łuszczyca	2023-now	III
6.	Przewlekła spontaniczna pokrzywka	2023	II
7.	Atopowe zapalenie skóry u dzieci i młodzieży	2024-now	III
8.	Atopowe zapalenie skóry u dzieci i młodzieży	2021-2024	III
9.	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	2023-now	II
10.	Pokrzywka	2020	II
11.	Łysienie plackowate	2021-2024	II
12.	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	2020	III
13.	IMP - podręcznik badanego produktu lecniczego	2019	III
14.	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	2018	IV
15.	Łysienie plackowate	2018	III
16.	Łysienie plackowate	2017	II
17.	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	2017	IV
18.	Trądzik różowaty	2017	IV
19.	Łuszczyca plackowata	2017	II
20.	Łuszczyca	2017	II
21.	Trądzik pospolity	2016	III
22.	Atopowe zapalenie skóry	2015	III

23.	Zmarszczki poziome czoła	2015	III
24.	Łuszczyca plackowata	2015	III
25.	Łuszczyca	2015	III

b) Opracowanie nowoczesnej linii produktów dla skóry głowy z zaburzoną równowagą (komercjalizacja w toku)

Seria obejmuje: *CALMING SCALP SHAMPOO* (Szampon do skóry wrażliwej), *BALANCING SCALP SHAMPOO* (Szampon do skóry łojotokowej), *DANDRUFF CONTROL SHAMPOO* (Szampon przeciwłupieżowy), *UV PROTECTIVE HAIR MIST* (Mgiewka UV do łodygi włosa), *SCALP DEFENSE SPF SPRAY 50* (Fotoprotekcja skóry głowy), *ENZYMATIC SCALP PEEL* (Peeling enzymatyczny do skóry głowy), *REGENERATING SCALP MASK* (Maska regenerująca ze składnikami biomimetycznymi i egzosomami), *MOISTURE STRENGTH CONDITIONER* (nawilżająca odżywka do włosów), *LEAVE-IN CONDITIONING SPRAY SPF* (odżywka UV bez spłukiwania)

c) Opracowanie autorskiej receptury suplementów wspierających porost włosów (dopuszczony do sprzedaży)

Suplement: Suplement PureHealth Skin Hair Nails

d) Udział w zespołach eksperckich lub konkursowych

Udział w zespole badawczym powołanym w celu opracowania wytycznych dotyczących opieki nad pacjentami z epidermolysis bullosa (2024)

12. Granty

a. BIOOPA STRATEG-MED2/269807/14/NCBR/2015

Grant przyznany przez NCBiR w ramach programu Strategmed-2 i zrealizowany w latach 2016–202. Grant polegał na opracowaniu innowacyjnego produktu leczniczego terapii zaawansowanej -opatrunku biologicznego zawierającego mezenchymalne komórki macierzyste przeznaczone do stosowania w Epidermolysis bullosa o ranach przewlekłych.

b. Złożony wniosek o grant NCN Miniatura 8 na projekt pt. “Wstępna ocena użyteczności klinicznej TrichoTest™ w diagnostyce i leczeniu łysienia u kobiet”.

13. Planowana działalność dydaktyczna

styczeń 2025 r. – Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowie w Warszawie – podpisana rekomendacja o uruchomienie studiów II stopnia na kierunku Trychologia Kliniczna; współorganizator studiów II stopnia trychologia kliniczna

14. Współpraca z sektorem gospodarczym

Współwłaścicielka kliniki medycyny estetycznej Osipowicz & Turkowski w Warszawie (klinikaotco.pl)

15. Podsumowanie całości dorobku Habilitantki

W skład osiągnięcia wchodzi dwa cztery publikacji naukowych. Pierwszy cykl dotyczy diagnostyki i różnicowania liszaja płaskiego oraz nowych możliwości terapeutycznych liszaja płaskiego mieszkowego i w jego skład wchodzi 5 prac. W skład pozostałych cykli, dotyczących innych chorób pęcherzowych, z którymi liszaj płaski jest różnicowany, wchodzi łącznie 11 publikacji. Ponadto Habilitantka jest współautorką 3 rozdziałów w monografiach naukowych oraz licznych publikacji naukowych, które nie są częścią osiągnięcia, i popularnonaukowych z

zakresu dermatologii i medycyny estetycznej. Ponadto Habilitantka aktywnie popularyzuje naukę. Indeks Hirscha Habilitantki należy interpretować z uwzględnieniem faktu, że zajmuje się ona chorobami rzadkimi, na temat których powstaje mniej publikacji, więc rzadziej są one cytowane.

Nie bez znaczenia jest fakt, że Habilitantka występowała na wielu krajowych i międzynarodowych wydarzeniach branżowych i konferencjach naukowych, a część z nich współorganizowała. Jest również członkinią wielu organizacji krajowych i międzynarodowych, które wywierają wpływ na współczesną dermatologię i medycynę estetyczną. Ponadto, Habilitantka zdobywała doświadczenie zawodowe nie tylko w krajowych jednostkach medycznych, ale również podczas wyjazdów zagranicznych, gdzie brała udział w stażach medycznych. Obecnie współprowadzi Klinikę OT.CO i bierze udział w badaniach klinicznych. Dodatkowo Habilitantka wykazała wpływ w rozwój przemysłu opracowując autorską recepturę szamponu oraz suplementu diety.

Habilitantka w trakcie kariery naukowej recenzowała publikacje naukowe oraz prace dyplomowe studentów, a także brała udział w grantach i projektach naukowych. Podkreślić należy, że podejmowane działania w obszarze dermatologii w znacznym stopniu sprzyjają pracy interdyscyplinarnej, łącząc różne dziedziny nauki i praktyki klinicznej.

1. Liczba cytowań i indeks Hirscha

Źródło danych	Indeks Hirscha	Liczba cytowań (z autocytoowaniami)	Liczba cytowań (bez autocytoowań)
SCOPUS	5	66	61
WEB OF SCIENCE	4	63	58

2. Publikacje przed i po doktoracie

Typ publikacji	IF (przed doktoratem)	MNiSW (przed doktoratem)	IF (po doktoracie)	MNiSW (po doktoracie)
Prace oryginalne	2,190	30	30,805	1030
Prace poglądowe	-	-	2,900	140
Opisy przypadków	2,380	35	0,800	45
SUMA	4,570	65	34,505	1215

3. Informacje dodatkowe

Publikacje pełnotekstowe w suplementach	-	-	-	-
Listy do redakcji	1,757	15	8,000	140
Publikacje z udziałem w bad. wielośrodkowych	-	-	-	-
SUMA	1,757	15	8,000	140



(podpis wnioskodawcy)

