Załącznik nr 3A do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

AUTOREFERAT W JĘZYKU POLSKIM

Dorota Sikorska

Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

"You can't connect the dots looking forward; you can only connect them looking backwards. So you have to trust that the dots will somehow connect in your future." Steve Jobs

Dziękuję moim Mistrzom, Przyjaciołom i wszystkim Osobom, które pomogły mi w tej drodze.

Poznań, 2019r.

Sikorska

1. **Imię i nazwisko:** Dorota Sikorska

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

1999-2003	Liceum Ogólnokształcące nr 2 w Głogowie
2003-2009	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I, Kierunek lekarski Studia zakończone uzyskaniem tytułu lekarza
2009-2010	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Staż podyplomowy zakończony uzyskaniem prawa wykonywania zawodu lekarza
2010-2014	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski II, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Studia doktoranckie zakończone uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Rola stanu nawodnienia w dializie otrzewnowej"
2010-2016	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Rezydentura z chorób wewnętrznych pod kierownictwem prof. dr hab. med. Andrzeja Oko, zakończona uzyskaniem tytułu specjalisty chorób wewnętrznych
2017-nadal	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. W. Degi Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Specjalizacja z reumatologii pod kierownictwem prof. dr hab. med. Włodzimierza Samborskiego- planowane zakończenie specjalizacji w kwietniu 2019r.

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.**

2010-2014	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski II, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Studia doktoranckie zakończone uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Rola stanu nawodnienia w dializie otrzewnowej"
2014-2016	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski II, Katedra i Zakład Patofizjologii Asystent
2014-2016	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Asystent
2016-nadal	Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Wydział Lekarski II, Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji Adiunkt

Sikorska

4. **Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):**

a) **tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego**

Wpływ leczenia inhibitorami TNFα na parametry biochemiczne i kliniczne u chorych na choroby reumatyczne.

b) **(autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)**

Osiągnięcie powstało zgodnie z wytycznymi Wydziału Lekarskiego II Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i zostało udokumentowane jednotematycznym cyklem czterech publikacji w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR).

Sumaryczny Impact Factor wynosi 10,182 (pkt. MNiSW: 80)

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

1. **Sikorska D**, Orzechowska Z, Rutkowski R, Prymas A, Mrall-Wechta M, Bednarek-Hatlinska D, Roszak M, Surdacka A, Samborski W, Witowski J: Diagnostic value of salivary CRP and IL-6 in patients undergoing anti-TNF-alpha therapy for rheumatic disease. Inflammopharmacology. 2018;26(5):1183-8

   Impact Factor: 3,304; punkty MNiSW: 25

2. **Sikorska D**, Rutkowski R, Luczak J, Samborski W, Witowski J. No effect of anti-TNF-alpha treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis. Central-European Journal of Immunology. 2018;43(3):270-5

   Impact Factor: 1,787; punkty MNiSW: 15

3. **Sikorska D**, Rutkowski R, Luczak J, Samborski W, Witowski J. Serum adiponectin as a predictor of laboratory response to anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. Central-European Journal of Immunology. 2018;43(3):289-94

   Impact Factor: 1,787; punkty MNiSW: 15

Sikorska

4. **Sikorska D**, Kawka E, Rutkowski R, Samborski W, Witowski J. The intensity of joint pain in relation to changes in serum TNFα during therapy with anti-TNFα inhibitors. Inflammopharmacology. 2019: DOI : 10.1007/s10787-019-00564-x

Impact Factor: 3,304; punkty MNiSW: 25

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz spondyloartropatie seronegatywne (SpA), w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zzsk), należą do kręgu chorób reumatycznych, charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym i postępującym uszkodzeniem stawów (1, 2). Za rozwój choroby odpowiada wiele (nie do końca jeszcze poznanych) czynników, takich jak uwarunkowania genetyczne i czynniki środowiskowe. Czynniki te powodują nadmierną aktywację układu immunologicznego (3-5). Wzajemne współdziałanie limfocytów T i B, makrofagów i monocytów, cytokin i cząsteczek adhezyjnych oraz metaloproteinaz prowadzi do rozwoju utrzymującego się przewlekłego stanu zapalnego, powodującego uszkodzenie stawów i tkanek okołostawowych oraz powikłania ogólnoustrojowe (6-9).

Niezależnie od zmieniającej się aktywności choroby, okresowych remisji i nawrotów, charakterystyczna jest stała progresja choroby (10, 11). Częstym następstwem jest niepełnosprawność (12, 13). Choroby reumatyczne przyczyniają się również do powikłań wielonarządowych, które mogą prowadzić do przedwczesnego zgonu (14, 15). Niestety, stosowane dotychczas klasyczne metody leczenia nie zawsze okazują się skuteczne (16, 17).

Lepsze poznanie patogenezy chorób reumatycznych, przyczyniło się do powstania nowej generacji leków, tzw. leków biologicznych. Leki biologiczne stanową stosunkowo nową klasę leków, do której należą różne substancje białkowe hamujące aktywność limfocytów lub skierowane przeciwko cytokinom prozapalnym. Aktualnie w leczeniu biologicznym chorób reumatycznych najczęściej stosowane są inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα- ang. tumor necrosis factor alpha) (18, 19). TNF-α jest uznawany za kluczową cytokiną prozapalną, odpowiedzialną za utrzymujący się przetrwały proces zapalny oraz niszczenie chrząstki i ubytek tkanki kostnej (8, 20). W związku z tym, zablokowanie tego szlaku wydaje się być kluczowe do zahamowania procesu zapalnego (21). Niestety, nie zawsze leczenie takie okazuje się skuteczne (16, 22-25).

Wraz z postępem wiedzy, wzrasta liczba badań nad skutecznością leków biologicznych, hamujących reakcje immunologiczne i proces zapalny o różnych wybiórczych docelowych

Sikorska

mechanizmach działania (18-20). Nadal nie poznano jednak dokładnie etiopatogenezy chorób reumatycznych (1, 2) ani wszystkich mechanizmów działania leków biologicznych (20, 26-30). Nie ustalono również jednoznacznych markerów dla obiektywnej oceny aktywności choroby i przewidywania odpowiedzi na leczenie biologiczne u konkretnego chorego (31-34), co mogłoby umożliwić wybór terapii celowanej dla danego pacjenta (35).

Celem badań, włączonych do niniejszego cyklu, było określenie wpływu leczenia biologicznego na parametry kliniczne i biochemiczne u chorych na choroby reumatyczne. Ocenie poddano wybrane białka immunomodulujące, badając ich związek z parametrami klinicznymi i biochemicznymi, zmieniającymi się pod wpływem leczenia biologicznego, co mogłoby potwierdzić potencjalne zastosowanie tych białek jako markerów do monitorowania postępu choroby oraz przewidywania odpowiedzi terapeutycznej na leczenie biologiczne.

Badania przeprowadzono w grupie chorych z rozpoznanym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa -zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi (36, 37), rozpoczynających leczenie biologiczne inhibitorami-TNFα w Klinice Reumatologii i Rehabilitacji UM w Poznaniu.

W prezentowanych pracach wykazano zależności między stężeniami wybranych białek a klinicznymi i/lub laboratoryjnymi parametrami aktywności choroby oraz zmiany w stężeniach niektórych z badanych markerów pod wpływem leczenia biologicznego, co może sugerować ich potencjalną rolę w patogenezie chorób reumatycznych oraz dawać szansę na zastosowanie w celu monitorowania i przewidywania przebiegu choroby.

Publikacja nr 1

W pracy "**Diagnostic value of salivary CRP and IL-6 in patients undergoing anti-TNF-alpha therapy for rheumatic disease**" badano wpływ leczenia przeciwciałami anty-TNFα na stężenia białka C-reaktywnego (CRP- ang. C-reactive protein) i interleukiny-6 (IL-6) w ślinie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analizowano, czy markery stanu zapalnego, oznaczane w ślinie, korelują z tożsamymi oznaczeniami w surowicy oraz z kliniczną aktywnością choroby i dobrą odpowiedzią na leczenie.

Wciąż poszukuje się nowych, lepszych markerów prognostycznych, które pozwolą ocenić przebieg choroby i reakcję na leczenie (38). Ze względu na przewlekły i ogólnoustrojowy charakter chorób reumatycznych, oraz przebieg choroby z okresami zaostrzeń i względnych remisji, istotna staje się dokładna ocena aktywności choroby oraz odpowiedzi na stosowane leczenie. Jednak

Biblioteka

obiektywna ocena remisji w przebiegu RZS jest bardzo trudna. Zespół ekspertów reprezentujących Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR- ang. American College of Rheumatology) i Europejską Ligę do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR- ang. European League Against Rheumatism) zaproponował skalę oceny remisji, w której uwzględniono ocenę dokonywaną przez samych chorych, ocenę kliniczną lekarza oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) (DAS- ang. Disease Activity Score) (38, 39). Do oceny aktywności choroby i efektywności stosowanego leczenia wymagane jest wiec wielokrotne pobieranie próbek krwi. Częste pobieranie próbek krwi nie jest zabiegiem obojętnym dla badanych, stąd poszukiwane są alternatywne formy pozyskiwania próbek. Taką alternatywną możliwością wydaje się być ślina. Identyfikacja biomarkerów chorobowych w ślinie otwiera nową drogę do badania populacji pod kątem ryzyka i progresji choroby oraz reakcji na leczenie (40). Ponieważ ślina zawiera wiele mediatorów zapalnych pochodzących z surowicy, mogą one potencjalnie służyć do monitorowania choroby reumatycznej (41, 42). Pobieranie próbek śliny jest prostą, nieinwazyjną i łatwo akceptowalną alternatywą dla badania krwi (43). Ślina może być wykorzystana jako nowe, bezpieczne medium diagnostyczne, a metoda pobrania jest całkowicie bezpieczna zarówno dla badanego jak i badającego (44, 45). Mimo wszystko, wydaje się, że wykorzystanie śliny jako materiału diagnostycznego jest ciągle marginalne i niedoceniane.

W publikacji "**Diagnostic value of salivary CRP and IL-6 in patients undergoing anti-TNF-alpha therapy for rheumatic disease**" wykazano, że stężenia CRP w ślinie korelowały istotnie z tożsamymi oznaczeniami w surowicy i zmniejszały się wyraźnie po pomyślnej odpowiedzi na leczenie biologiczne. W odróżnieniu od CRP, stężenia IL-6 w ślinie nie zmieniały się znacząco w trakcie terapii i nie korelowały ze stężeniami IL-6 w surowicy. Zarówno stężenia CRP, jak i IL-6, w ślinie nie zależały od stanu przyzębia, ani poziomu higieny jamy ustnej. Wydaje się więc, że oznaczenia CRP w ślinie mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie do oceny aktywności chorób reumatycznych.

Publikacja nr 2

Przedmiotem badań przedstawionych w pracy "**No effect of anti-TNF-alpha treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis**" była ocena, czy stężenia interleukiny-17 oraz chemokiny CCL20 w surowicy odzwierciedlają aktywność choroby i odpowiedź na terapię anty-TNFα u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Leczenie inhibitorami TNFα znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z RZS (46). Jednak nie wszyscy chorzy odpowiadają pozytywnie na leczenie przeciwciałami anty-TNFα, co może sugerować odmienne szlaki aktywacji stanu zapalnego (21). W ostatnich latach pojawił się nowy pogląd

Silowska

dotyczący patogenezy RZS, skupiający się na roli komórek T pomocniczych typu 17 (Th17) (47). Komórki Th17 wydzielają m.in. interleukinę-17 (IL-17) oraz chemokinę CCL20 (CCL20) (8, 48). Rola IL-17 i CCL20 w zapaleniu stawów była badana w modelach zwierzęcych. Badania te wykazały powiązanie szlaku immunologicznego IL-17 z zapaleniem stawów i rozwojem RZS (49, 50). W związku z tym, wydaje się, że IL-17 i CCL20 mogą być potencjalnymi czynnikami wpływającymi na aktywność choroby i odpowiedź na leczenie. Jednakże znaczenie drogi immunologicznej IL-17 w RZS nie jest w pełni poznane (51). Niektórzy autorzy stwierdzili zależność między poziomem IL-17 i CCL20 w surowicy a aktywnością choroby u pacjentów z RZS (52-55), ale inni nie wykazali jednoznacznej korelacji (56, 57). Wiele niejasności dotyczy również leczenia. Produkcja IL-17 i CCL20 jest stymulowana przez TNFα (58). Jednak nie jest pewne, jak inhibitory TNFα wpływają na stężenia IL-17 i CCL20 (30, 56, 57). Nie jest również znana wartość predykcyjna IL-17 i CCL20. Prawdopodobnie wyjściowa wysoka aktywność Th17 może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla efektywnej odpowiedzi na leczenie biologiczne (59), jednak nie wszyscy autorzy potwierdzają taką zależność (60, 61).

W prospektywnym badaniu "**No effect of anti-TNF-alpha treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis**" dwanaście tygodni leczenia inhibitorami TNFα spowodowało zadowalającą odpowiedź terapeutyczną u większości (91%) pacjentów (odzwierciedloną zarówno w klinicznych, jak i standardowych parametrach biochemicznych). Jednak stwierdzono, że stężenia IL-17 i CCL20 w surowicy nie zmieniały się znacząco w trakcie terapii. Ponadto nie korelowały one z charakterystyką pacjentów, aktywnością choroby, stężeniami podstawowych markerów stanu zapalnego, czy reakcją na leczenie. Stwierdzono więc, że stężenia IL-17 i CCL20 w surowicy nie odzwierciedlają zmian w stanie klinicznym i biochemicznym, które występują u pacjentów z RZS poddawanych leczeniu anty-TNFα. Brak takiej zależności wskazuje, że terapia inhibitorami-TNFα nie wpływa na sygnalizację IL-17, a zatem prawdopodobnie nie jest ona istotnie zaangażowana w patogenezę choroby.

Publikacja nr 3

Celem badania **"Serum adiponectin as a predictor of laboratory response to anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis"** była ocena, czy stężenia adipocytokin w surowicy odzwierciedlają stan kliniczny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub korelują z ciężkością choroby i odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNFα.

W kontekście wielu badań prowadzonych w ostatnich latach nad otyłością, zmieniło się podejście do tkanki tłuszczowej. Wykazano, że adipocyty są źródłem adipocytokin, które uwalniane

Silowska

są do krwi obwodowej i odpowiadają za rozwój ogólnoustrojowego przewlekłego procesu zapalnego (62). Wydaje się, że tkanka tłuszczowa odgrywa istotną rolę także w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Przewlekły stan zapalny w przebiegu RZS ma duży wpływ na skład ciała u chorych. W przebiegu RZS całkowita masa ciała nie obniża się, zaś utrata masy tkanki mięśniowej jest częściowo kompensowana przez wzrost poziomu tkanki tłuszczowej. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój zespołu metabolicznego w tej grupie chorych wraz ze wszystkimi konsekwencjami (63). Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej jest czynnikiem ryzyka rozwoju RZS (adipocytokiny, nadmiar estrogenów, niedobór witaminy D3). Wykazano także, że otyłość jest skorelowana z większą aktywnością choroby (64). Prawdopodobnie stan zapalny związany z otyłością może także ograniczać skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby, stosowanych w terapii RZS (62). Jednocześnie zmiana składu ciała chorych z RZS powoduje, że pomiar BMI jest nieadekwatnym wskaźnikiem otyłości w tej grupie chorych (proponowano nawet obniżenie norm BMI dla tej grupy chorych do 23 i 28 dla nadwagi i otyłości). Dlatego poszukiwane są inne czynniki prognostyczne do wykrycia szczególnie wrażliwej grupy pacjentów, którzy wymagają dodatkowego leczenia (63). Takimi czynnikami mogą być adipocytokiny. Powszechnie uznaje się, że adiponektyna (której ilość spada w otyłości) wykazuje działanie przeciwzapalne, natomiast leptyna, wisfatyna i rezystyna (których poziomy rosną wraz z zawartością tkanki tłuszczowej) wiążą się ze stanem zapalnym występującym w otyłości (62). Jednak rola poszczególnych adipocytokin w RZS nie została jednoznacznie określona (62, 65-68). Wydaje się, że niskie stężenia adiponektyny, choć korelują ze zwiększoną aktywnością choroby i wszystkimi metabolicznymi powikłaniami RZS, to wiążą się z mniejszymi uszkodzeniami stawów widocznymi w RTG. Możliwe więc, że adiponektyna ma przeciwstawne działanie w błonie maziowej stawów. Według niektórych autorów adiponektyna wpływa prozapalnie na chondrocyty (m.in. przez IL-6, MCP-1). Możliwe jednak, że efekt zależy od frakcji adiponektyny. Wydaje się, że forma o wysokiej masie cząsteczkowej ma działanie prozapalne, a forma o niskiej masie cząsteczkowej działa przeciwzapalnie. Możliwe więc, że za różnorodny efekt działania adiponektyny u chorych z RZS odpowiada dysproporcja pomiędzy tymi frakcjami. Niepewna jest także rola leptyny i rezystyny. Najprawdopodobniej leptyna i rezystyna mają ogólnie negatywne działanie w przebiegu RZS, wykazując działanie prozapalne i aterogenne. Jednak nie wykazano jednoznacznie ich korelacji z aktywnością choroby (62). Wydaje się, że skuteczne leczenie powinno poprawiać profil metaboliczny i skład ciała w przebiegu RZS. Prawdopodobnie inhibitory-TNF-α mogą zatrzymać rozwój zmian metabolicznych, ale nie są w stanie przywrócić organizmu do stanu sprzed rozwoju choroby. Ponadto nie jest jasne, czy leczenie wpływa na poziomy adipocytokin i jak stężenia adipocytokin wpływają na skuteczność leczenia RZS (69-71). Powiązanie danych dotyczących stężenia adipocytokin ze składem ciała, aktywnością choroby i reakcją na leczenie może mieć znaczący wpływ na planowanie i przebieg terapii u pacjentów z RZS.

Sikorska

Na podstawie wyników uzyskanych w prospektywnym badaniu **"Serum adiponectin as a predictor of laboratory response to anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis"**, stwierdzono, że pacjenci z wyższymi wyjściowymi stężeniami adiponektyny uzyskiwali bardziej wyraźną poprawę laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego (OB, CRP, liczba neutrofilów, stosunek neutrofili do limfocytów) w odpowiedzi na leczenie anty-TNFα. Podobnej zależności nie zaobserwowano w przypadku pozostałych adipocytokin (leptyna, wisfatyna). Ponadto wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami adiponektyny i laboratoryjnymi markerami stanu zapalnego. Jednak stężenia adiponektyny nie korelowały z kliniczną aktywność choroby. Jest więc możliwe, że adiponektyna wywiera u pacjentów z RZS ogólnoustrojowe działanie przeciwzapalne (co mogłoby chronić przed powikłaniami narządowymi), niezależnie od lokalnej aktywności choroby.

Publikacja nr 4

W badaniu "**The intensity of joint pain in relation to changes in serum TNFα during therapy with anti-TNFα inhibitors**" celem było ustalenie, czy stężenia TNFα w surowicy, u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w trakcie leczenia inhibitorami TNFα, odzwierciedlają aktywność choroby podstawowej i odpowiadają za intensywności odczuwanego bólu.

Uważa się, że TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną w RZS. TNFα aktywuje leukocyty i fibroblasty maziówkowe oraz nasila produkcję pozostałych cytokin prozapalnych, doprowadzając w ten sposób do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego i uszkodzenia stawów (8, 20). Wprowadzenie inhibitorów TNFα znacznie poprawiło wyniki leczenia RZS (21). Jednak dokładny mechanizm, dzięki któremu inhibitory TNFα wywierają korzystny efekty terapeutyczny, nie jest w pełni poznany (20). Co ciekawe, wiele badań ujawniło, że mimo korzystnego efektu terapeutycznego, inhibitory TNFα nie obniżają stężenia TNFα w surowicy (28-30), ani nie modulują ekspresji TNFα w błonie maziowej stawów (72). Możliwe, że wiązanie się przeciwciał anty-TNFα z transbłonową postacią TNFα na makrofagach i komórkach T, zamiast prostej neutralizacji krążącego w surowicy TNFα, ma kluczowe znaczenie dla efektu terapii anty-TNFα (73). Jednocześnie wydaje się, że krążący w surowicy TNFα odgrywa znaczącą rolę w patogenezie bólu przewlekłego, nawet w chorobach bez komponenty zapalnej. Wykazano, że stężenia TNFα w surowicy są wyraźnie podwyższone u chorych cierpiących z powodu niezapalnego bólu przewlekłego m.in. u pacjentów z fibromialgią i niespecyficznym bólem krzyża (74-77). Wydaje się więc, że stężenia TNFα w surowicy korelują bezpośrednio z intensywnością odczuwania bólu (78). Dokładny udział TNFα w patofizjologii bólu przewlekłego nie jest w pełni zrozumiały (74, 75). Prawdopodobnie TNFα jest zaangażowany w wywoływanie nocycepcji mechanicznej (79), peryferyjnej sensytyzacji nocyceptorów (80) i ośrodkowego uwrażliwienia

Silvoska

neuronów (81). Leczenie inhibitorami TNFα nie prowadzi jednak do istotnego złagodzenia bólu niezapalnego (82). Natomiast rola krążącego w surowicy TNFα w kontekście aktywności RZS i odczuwanego w przebiegu choroby bólu, nadal nie została w pełni wyjaśniona.

Na podstawie wyników przedstawionych w publikacji "**The intensity of joint pain in relation to changes in serum TNFα during therapy with anti-TNFα inhibitors**" wykazano, że stężenia TNFα w surowicy nie zmieniały się istotnie u pacjentów z RZS pod wpływem leczenia inhibitorami TNFα, pomimo znacznej poprawy klinicznej i biochemicznej. Jednak pacjenci, u których stężenia TNFα w surowicy wzrosły po terapii powyżej wartości mediany, cechowali się większą liczbą bolesnych stawów po leczeniu, a stężenia TNFα korelowały bezpośrednio z liczbą bolesnych stawów. Możliwe jest więc, że krążący TNFα jest odpowiedzialny za utrzymywanie się bólu stawów w tej grupie pacjentów, mimo nawet dobrej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNFα.

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji jest opracowaniem, oceniającym wpływ leczenia inhibitorami TNFα, na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne u chorych z chorobami reumatycznymi. Zamierzoną konstrukcję badań oparto na ocenie ośmiu białek immunomodulujących, badając ich związek z parametrami klinicznymi i biochemicznymi, zmieniającymi się pod wpływem leczenia biologicznego. Jakkolwiek nie wszystkie postawione hipotezy znalazły swoje potwierdzenie, wydaje się usprawiedliwione stwierdzenie, że powyższe prace stanowią argument przemawiający za rolą badanych cząsteczek w patogenezie RZS oraz ich użytecznością do oceny aktywności choroby i prognozowania odpowiedzi na leczenie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Poza wymienionym powyżej cyklem czterech publikacji, będących podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje 37 publikacji pełnotekstowych o łącznej punktacji **IF=28,093; MNiSW=405**.

Najliczniejszą grupę prac poza cyklem publikacji, stanowią badania poświęcone tematyce powikłań przewlekłej dializoterapii. Jednym z istotnych powikłań przewlekłej choroby nerek jest zespół Malnutrition- Inflammation- Atherosclerosis (MIA), którym określa się współwystępowanie niedożywienia białkowo- kalorycznego, przewlekłego nieswoistego stanu zapalnego oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy. U chorych ze stwierdzonymi cechami niedożywienia często

Silwestrzak

występują podwyższone stężenia w surowicy mediatorów stanu zapalnego- białka C reaktywnego (CRP), niektórych cytokin prozapalnych, fibrynogenu i innych. Wspólną osią łączącą poszczególne elementy zespołu MIA w przewlekłej chorobie nerek (PChN) są cytokiny prozapalne, wytwarzane wskutek stymulacji przez różne czynniki wywołujące odpowiedź ostrej fazy oraz ulegające kumulacji w wyniku zmniejszonego klirensu nerkowego. Są one prawdopodobnie odpowiedzialne za aktywację procesów biorących udział w rozwoju miażdżycy oraz za występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Miażdżycę można więc uznać za chorobę zapalną, w której dysfunkcja śródbłonka jest objawem początkowym. Podwyższone stężenia wykładników stanu zapalnego (jak białko C-reaktywne, interleukina-6), pełniących prawdopodobnie kluczową rolę w rozwoju zespołu MIA, występują już we wczesnych stadiach PChN, co stanowi uzasadnienie dla podejmowania leczenia już na tym etapie choroby. Częstość występowania poszczególnych składowych zespołu MIA u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek określono w różnych badaniach na: dla niedożywienia 10-65%, zapalenia 30-55%, chorób sercowo-naczyniowych głównie na podłożu miażdżycy 36-55%. Wykazano iż występowanie u chorych dwóch lub trzech składowych zespołu MIA wiąże się z wyższą śmiertelnością w tej grupie pacjentów w porównaniu z chorymi, którzy nie wykazują ich wcale lub posiadają tylko jeden z nich (83). Prezentowane poniżej prace poświęcone są poszczególnym składowym zespołu MIA i jego konsekwencjom klinicznym.

1. **Sikorska D**, Pawlaczyk K, Roszak M, Czepulis N, Oko A, Karczewski M, Breborowicz A, Witowski J. Preliminary observations on the association between serum IL-6 and hydration status and cardiovascular risk in patients treated with peritoneal dialysis. Cytokine. 2016;85:171-6.

IF: 3,488; pkt. MNiSW: 25

2. **Sikorska D**, Pawlaczyk K, Olewicz-Gawlik A, Czepulis N, Posnik B, Baum E, Wanic-Kossowska M, Lindholm B, Oko A. The importance of residual renal function in peritoneal dialysis. International urology and nephrology. 2016;48(12):2101-8.

IF: 1,292; pkt. MNiSW: 20

3. Hoppe K, Schwermer K, Olewicz-Gawlik A, Klysz P, Kawka A, Baum E, **Sikorska D**, Scigacz K, Roszak M, Lindholm B, Pawlaczyk K, Oko A. Dialysis vintage and cardiovascular injury as factors influencing long-term survival in peritoneal dialysis and hemodialysis. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2017;26(2):251-8.

IF: 1,262; pkt. MNiSW: 15

Sikorska

4. Hoppe K, Schwermer K, Kawka A, Klysz P, Baum E, Kaluzna M, **Sikorska D**, Scigacz A, Lindholm B, Pawlaczyk K, Oko A. Dialysis vintage stratified comparison of body composition, hydration and nutritional state in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Archives of medical science : AMS. 2018;14(4):807-17.Sikorska D, Pawlaczyk K, Roszak M, Czepulis N, Oko A, Karczewski M, et al.

IF: 2,344; pkt. MNiSW: 30

5. **Sikorska D**, Olewicz-Gawlik A, Baum E, Pawlaczyk K, Oko A. The importance of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients: Impact of gender. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2018;10.17219/acem/79653.

IF: 1,262; pkt. MNiSW: 15

6. **Sikorska D**, Pawlaczyk K, Baum E, Wanic-Kossowska M, Czepulis N, Luczak J, Samborski W, Oko A. The association of serum soluble Klotho levels and residual diuresis and overhydration in peritoneal dialysis patients, Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2019 doi: 10.17219/acem/104552

IF: 1,262; pkt. MNiSW: 15

Kolejna grupa publikacji, obejmuje dwie prace, dotyczące potencjalnych nowych markerów do diagnostyki i oceny aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. W niniejszych pracach dokonano analizy składu białek i aminokwasów w surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w różnych stadiach zaawansowania choroby. Wykonana analiza pozwoliła wytypować profil odpowiadający aktywnemu zapaleniu stawów.

1. Urbaniak B, Nowicki P, **Sikorska D**, Samborski W, Kokot ZJ. The feature selection approach for evaluation of potential rheumatoid arthritis markers using MALDI-TOF datasets. Analytical biochemistry. 2017;525:29-37. 10.1016/j.ab.2017.02.016

IF: 2,275; pkt. MNiSW: 25

2. Urbaniak B, Plewa S, Klupczynska A, **Sikorska D**, Samborski W, Kokot ZJ. Serum free amino acid levels in rheumatoid arthritis according to therapy and physical disability. Cytokine. 2019;113:332-9. 10.1016/j.cyto.2018.10.002

IF: 3,514; pkt. MNiSW: 25

Sikorska

Kolejne trzy publikacje przedstawiają analizę danych epidemiologicznych. Pierwsza z prac przedstawia jednoośrodkową analizę parametrów klinicznych i demograficznych u chorych na kłębuszkowe zapalenie nerek w oparciu o porównanie z danymi z krajów posiadających rejestry kłębuszkowych zapaleń nerek. Druga praca poświęcona jest wpływowi zachowań prozdrowotnych i przestrzegania rytów dobowych na masę ciała w grupie studentów medycyny. Ostatnia praca ocenia sezonowość wydzielania koryzolu w zdrowej populacji w zależności od pór roku i rytmu dnia.

1. Olewicz-Gawlik A, **Sikorska D**, Pluto-Pradzynska A, Roszak M, Idasiak-Piechocka I, Pawlaczyk K, Oko A, Wozniak A, Iwanik K, Dworacki G, Sikora J, Zeromski J. Patterns of glomerular disease based on 4-year kidney biopsy material analyzed by light microscopy and immunofluorescence: a retrospective single-center analysis in Poland. Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists. 2016;67(4):364-9. 10.5114/pjp.2016.65870

IF: 0,990; pkt. MNiSW: 15

2. Kanikowska D, **Sikorska D**, Kuczynska B, Grzymislawski M, Breborowicz A, Witowski J. Do medical students adhere to advice regarding a healthy lifestyle? A pilot study of BMI and some aspects of lifestyle in medical students in Poland. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2017;26(9):1391-8. 10.17219/acem/65783

IF: 1,262; pkt. MNiSW: 15

3. Kanikowska D, Roszak M, Rutkowski R, Sato M, Sikorska D, Orzechowska Z, Breborowicz A, Witowski J. Seasonal differences in rhythmicity of salivary cortisol in healthy adults. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2019. doi: 10.1152/japplphysiol.00972.2018

IF: 3,256; pkt. MNiSW: 35

Kolejny artykuł dotyczy wpływu nadmiernej masy ciała oraz zastosowanej restrykcji kalorycznej na funkcję nerek u pacjentów z otyłością prosta.

1. **Sikorska D**, Grzymislawska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2017;68(2):175-80

IF: 2,478; pkt. MNiSW: 25

Sikorska

Ostatnia grupa prac, to opisy przypadków klinicznych (pacjentów z Kliniki Reumatologii i Rehabilitacji UM w Poznaniu), wraz z analizą danych pochodzących z piśmiennictwa.

1. **Sikorska D**, Tykarski A, Radziemski A, Mojs E, Samborski W. Atypical location of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with heart involvement--effectiveness of treatment with rituximab. Kardiologia polska. 2015;73(12):1338. 10.5603/kp.2015.0248

IF: 0,878; pkt. MNiSW: 15

2. **Sikorska D**, Bednarek-Papierska L, Mojs E, Makowska E, Ruchala M, Samborski W. Bilateral primary pigmented nodular adrenal disease as a component of Carney syndrome - case report. Endokrynologia Polska. 2017;68(1):70-2. 10.5603/ep.2017.0008

IF: 1,059; pkt. MNiSW: 15

3. **Sikorska D**, Marcinkowska-Pieta R, Mojs E, Zaba R, Adamski Z, Samborski W. A case of leukocytoclastic vasculitis associated with anti-tumor necrosis factor therapy. Postepy dermatologii i alergologii. 2018;35(3):323-4. 10.5114/ada.2018.76230

IF: 1,471; pkt. MNiSW: 15

Reasumując, mój **całkowity dorobek naukowy (łącznie z publikacjami z cyklu)** obejmuje więc **41 prac pełnotekstowych** (z tego 30 z pierwszym lub drugim współautorstwem), w tym 19 pozycji umieszczonych na liście Journal Citation Reports (JCR) o łącznej wartości **IF=38,275** (15 prac oryginalnych o łącznym IF=32,389; 1 praca poglądowa o IF=2,478; 3 opisy przypadków o całkowitym IF=3,408) i 27 prac z pkt. MNiSW, co daje razem **485 punktów MNiSW.**

Piśmiennictwo:

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet (London, England). 2011;377(9783):2127-37.

2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet (London, England). 2016;388(10055):2023-38.

Sikorska

3. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. Nature reviews Rheumatology. 2014;10(4):212-28.

4. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? Nature reviews Rheumatology. 2017;14(1):7-18.

5. Angiolilli C, Baeten DL, Radstake TR, Reedquist KA. The acetyl code in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Epigenomics. 2017;9(4):447-61.

6. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet (London, England). 2017;390(10089):73-84.

7. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Current opinion in rheumatology. 2011;23(3):233-40.

8. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. Rheumatology (Oxford, England). 2014;53(9):1560-9.

9. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Seminars in immunopathology. 2017;39(4):447-59.

10. Neerinckx B, Lories RJ. Structural Disease Progression in Axial Spondyloarthritis: Still a Cause for Concern? Current rheumatology reports. 2017;19(3):14.

11. Joo YB, Bang SY, Ryu JA, Lee S, Lee HS, Bae SC. Predictors of severe radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis: A Prospective observational cohort study. International journal of rheumatic diseases. 2017;20(10):1437-46.

12. Sossong B, Felder S, Wolff M, Kruger K. Evaluating the consequences of rheumatoid arthritis. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2017;18(6):685-96.

13. Hyphantis T, Kotsis K, Tsifetaki N, Creed F, Drosos AA, Carvalho AF, et al. The relationship between depressive symptoms, illness perceptions and quality of life in ankylosing spondylitis in comparison to rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 2013;32(5):635-44.

14. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. Arthritis research & therapy. 2017;19(1):102.

15. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel P, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(1):48-54.

16. Sung YK, Cho SK, Kim D, Choi CB, Won S, Bang SY, et al. Comparative effectiveness of treatment options after conventional DMARDs failure in rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 2017;37(6):975-82.

Silowska

17. Maese J, Diaz Del Campo P, Seoane-Mato D, Guerra M, Canete JD. Effectiveness of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: A systematic review. Reumatologia clinica. 2018;14(2):81-9.

18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis care & research. 2016;68(1):1-25.

19. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(6):978-91.

20. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2017;92:615-33.

21. Mewar D, Wilson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors. British journal of pharmacology. 2011;162(4):785-91.

22. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(1):63-9.

23. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(9):1664-72.

24. Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, Parmanne P, Karjalainen A, Varjolahti-Lehtinen T, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: A prospective cohort study. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;46(6):732-9.

25. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;47(2):183-92.

26. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2017;31(4):299-316.

27. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. Seminars in arthritis and rheumatism. 2016;46(1):71-80.

28. Ohshima S, Saeki Y, Mima T, Sasai M, Nishioka K, Ishida H, et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in

patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. Journal of clinical immunology. 1999;19(5):305-13.

29. Eder P, Korybalska K, Lykowska-Szuber L, Stawczyk-Eder K, Krela-Kazmierczak I, Luczak J, et al. An increase in serum tumour necrosis factor-alpha during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease - A paradox or a predictive index? Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2016;48(10):1168-71.

30. Walters HM, Pan N, Lehman TJ, Adams A, Kalliolias GD, Zhu YS, et al. The impact of disease activity and tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy on cytokine levels in juvenile idiopathic arthritis. Clinical and experimental immunology. 2016;184(3):308-17.

31. Lopez-Gonzalez R, Leon L, Loza E, Redondo M, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. Clinical and experimental rheumatology. 2015;33(4):559-69.

32. Narvaez J, Magallares B, Diaz Torne C, Hernandez MV, Reina D, Corominas H, et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice. Seminars in arthritis and rheumatism. 2016;45(4):386-90.

33. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA, Parker B, M OS, Bruce IN. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;47(3):384-96.

34. Nair N, Wilson AG, Barton A. DNA methylation as a marker of response in rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics. 2017;18(14):1323-32.

35. Sen D, Paul JR, Ranganathan P. Pharmacogenetics in rheumatoid arthritis. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2014;1175:625-60.

36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(9):1580-8.

37. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis and rheumatism. 1984;27(4):361-8.

38. Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Codreanu C, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(11):1999-2002.

39. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(3):404-13.

Silowska

40. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: Potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ). 2016;241(8):783-99.

41. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2015;66(1):3-9.

42. Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. Journal of clinical periodontology. 2010;37(12):1068-74.

43. Riis JL, Out D, Dorn LD, Beal SJ, Denson LA, Pabst S, et al. Salivary cytokines in healthy adolescent girls: Intercorrelations, stability, and associations with serum cytokines, age, and pubertal stage. Developmental psychobiology. 2014;56(4):797-811.

44. Kwok R. Dental science: Oral observatory. Nature. 2012;486(7401):147-8.

45. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. Journal of the American Dental Association (1939). 2006;137(3):313-21.

46. Low AS, Symmons DP, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017.

47. Mellado M, Martinez-Munoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos JL, Rodriguez-Frade JM. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. Frontiers in immunology. 2015;6:384.

48. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. The New England journal of medicine. 2009;361(9):888-98.

49. Sadik CD, Kim ND, Alekseeva E, Luster AD. IL-17RA signaling amplifies antibody-induced arthritis. PloS one. 2011;6(10):e26342.

50. Kugyelka R, Kohl Z, Olasz K, Mikecz K, Rauch TA, Glant TT, et al. Enigma of IL-17 and Th17 Cells in Rheumatoid Arthritis and in Autoimmune Animal Models of Arthritis. Mediators of inflammation. 2016;2016:6145810.

51. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nature reviews Rheumatology. 2015;11(7):415-29.

52. Rosu A, Margaritescu C, Stepan A, Musetescu A, Ene M. IL-17 patterns in synovium, serum and synovial fluid from treatment-naive, early rheumatoid arthritis patients. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2012;53(1):73-80.

53. Zhao PW, Jiang WG, Wang L, Jiang ZY, Shan YX, Jiang YF. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF-alpha, IL-17A, and disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis. PloS one. 2014;9(5):e95346.

Silvestka

54. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. Clinical rheumatology. 2011;30(9):1201-7.

55. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, et al. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. The Journal of rheumatology. 2009;36(11):2397-402.

56. Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N. Infliximab treatment reduces the serum levels of interleukin-23 in patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2009;19(6):657-62.

57. Rasmussen TK, Andersen T, Hvid M, Hetland ML, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, et al. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(10):2014-20.

58. Zhang Y, Liu L, Wang S, Zhao Y, Liu Y, Li J, et al. Production of CCL20 on nucleus pulposus cells recruits IL-17-producing cells to degenerated IVD tissues in rat models. Journal of molecular histology. 2016;47(1):81-9.

59. Yue C, You X, Zhao L, Wang H, Tang F, Zhang F, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology international. 2010;30(12):1553-7.

60. Izumi K, Kaneko Y, Hashizume M, Yoshimoto K, Takeuchi T. Baseline Serum Osteopontin Levels Predict the Clinical Effectiveness of Tocilizumab but Not Infliximab in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Study at 1 Year (the Keio First-Bio Cohort Study). PloS one. 2015;10(12):e0145468.

61. Avdeev AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Panasiuk E, Nasonov EL. [The importance of cytokine profile characteristics for evaluating the therapeutic effectiveness of monoclonal antibodies against IL-6 receptors in patients with rheumatoid arthritis]. Klinicheskaia meditsina. 2014;92(1):28-34.

62. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Muller-Ladner U. Adipokines in bone disease. Nature reviews Rheumatology. 2016;12(5):296-302.

63. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. The Journal of clinical investigation. 1994;93(6):2379-86.

64. Giles JT, Allison M, Bingham CO, 3rd, Scott WM, Jr., Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2009;61(9):1248-56.

Silvestra

65. Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum adiponectin and vaspin levels in rheumatoid arthritis. Archives of medical research. 2010;41(6):457-63.

66. Alkady EA, Ahmed HM, Tag L, Abdou MA. [Serum and synovial adiponectin, resistin, and visfatin levels in rheumatoid arthritis patients. Relation to disease activity]. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2011;70(7):602-8.

67. Targonska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 2010;30(6):731-7.

68. Li P, Yang L, Ma CL, Liu B, Zhang X, Ding R, et al. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with disease activity of rheumatoid arthritis than other adiponectin multimeric forms. Clinical rheumatology. 2015;34(6):1025-30.

69. Klaasen R, Herenius MM, Wijbrandts CA, de Jager W, van Tuyl LH, Nurmohamed MT, et al. Treatment-specific changes in circulating adipocytokines: a comparison between tumour necrosis factor blockade and glucocorticoid treatment for rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(9):1510-6.

70. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafstrom I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. Arthritis research & therapy. 2010;12(5):R197.

71. Popa C, Netea MG, de Graaf J, van den Hoogen FH, Radstake TR, Toenhake-Dijkstra H, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2009;36(4):724-30.

72. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, van de Putte LB, van Riel PL, van den Berg WB. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2001;60(7):660-9.

73. Eder P, Linke K, Witowski J. Update on the mechanisms of action of antiTNF-alpha antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2016;126(10):772-80.

74. van den Berg R, Jongbloed EM, de Schepper EIT, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Luijsterburg PAJ. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. The spine journal : official journal of the North American Spine Society. 2018.

75. Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M, Tsuda M, Hayakawa K, Hayaki C, et al. Fibromyalgia and microglial TNF-alpha: Translational research using human blood induced microglia-like cells. Scientific reports. 2017;7(1):11882.

76. Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF Are Increased in Serum of Patients with Fibromyalgia

Silesiska

Syndrome, Implicating Mast Cells. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2016;356(3):664-72.

77. Wang H, Schiltenwolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study. The Clinical journal of pain. 2008;24(3):273-8.

78. Wang H, Ahrens C, Rief W, Gantz S, Schiltenwolf M, Richter W. Influence of depression symptoms on serum tumor necrosis factor-alpha of patients with chronic low back pain. Arthritis research & therapy. 2010;12(5):R186.

79. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. British journal of pharmacology. 1992;107(3):660-4.

80. Junger H, Sorkin LS. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNFalpha. Pain. 2000;85(1-2):145-51.

81. Cuellar JM, Montesano PX, Carstens E. Role of TNF-alpha in sensitization of nociceptive dorsal horn neurons induced by application of nucleus pulposus to L5 dorsal root ganglion in rats. Pain. 2004;110(3):578-87.

82. Molto A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(4):533-40.

83. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2000;15(7):953-60.

Silvestre