

AUTOREFERAT

SPIS TREŚCI

1. DANE OSOBOWE	2
2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	2
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:	2
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2B USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.).....	3
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.:	14
-Pozostałe publikacje	17
-Inne obszary działalności naukowej	22
6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.....	25
7. INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE KARIERY ZAWODOWEJ. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT. 1-6.....	28

1. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko:	PRZEMYSŁAW ZDZIARSKI
Data i miejsce urodzenia:	24-08-1971 Łódź

Open Researcher and Contributor ID orcid.org/0000-0002-5692-4734

ResearcherID researcherid.com/rid/D-4213-2018

Publons publons.com/a/1317361/

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

- 1996 Wojskowa Akademia Medyczna, Łódź
Uzyskanie tytułu naukowego lekarza z oceną dobrą i wyróżnieniem -wkład w rozwój Studenckiego Towarzystwa Naukowego
- 1999 Ministerstwo Obrony Narodowej, Zarząd Wojskowej Służby Zdrowia
Uzyskanie I° specjalizacji w zakresie chorób zakaźnych
- 2002 Wojskowa Akademia Medyczna, Wydział Lekarski, Łódź
Otrzymanie stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem za najlepszą pracę doktorską za pracę pt. „Badania nad mechanizmami nadwrażliwości na penicylinę i inne β-laktamy”
- 2003 Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź
Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób zakaźnych
- 2006 Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź
Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie immunologii klinicznej

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- A. 1996-1997: 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu, staż podyplomowy
- B. 1999-2002: Katedra Patofizjologii, Zakładzie Patofizjologii i Immunologii Klinicznej Wojskowej Akademii Medycznej, Łódź
Słuchacz Zaocznych Studiów Doktoranckich, główny wykonawca grantu 4P05A 049 17
- C. 2002-2005:
- 1) Siły Zbrojne RP
Kierownik Zespołu Rozpoznania Biologicznego,
 - 2) Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM Wrocław –staż specjalizacyjny, wolontariat

- D. **2005-2022:** Wojskowy Instytut Techniki Inżynierskiej
Specjalista
- E. 2005-obecnie –**Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii (od 2021 Jednostka Badawczo Rozwojowa, pracownik naukowy) poszczególne jednostki specjalista, pracownik naukowy**
Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku; specjalista, kierownik komitetu zakażeń szpitalnych DCTK
Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc, Zakład Pielęgnacyjno-Opiekuńczy -specjalista,
Dolnośląskie Centrum Leczenia Gruźlicy – specjalista.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 219 ust 1 pkt 2b: cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych pt.

Rola drobnoustrojów mikrobiomu człowieka w modyfikacji przebiegu chorób.

Wybrane zagadnienia

■Osiągnięcie zastało udokumentowane pracami oryginalnymi w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR) Medline(PubMed)*. We wszystkich prezentowanych pracach (poza jedną wieloosrodkową) byłem pierwszym (z czego w dwu jedynym) autorem przygotowującym całość manuskryptu, pomysłodawcą, inicjatorem badań i obserwacji z zakresu immunologii chorób zakaźnych. Jednocześnie we wszystkich (poza dwoma) pełniłem rolę autora do korespondencji.

a) PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA wg w art. 219 ust. 1 pkt 2b ze wskazaniem kluczowego udziału habilitanta;

- 1) Zdziarski P. CMV-specific immune response - new patients, new insight: central role of specific IgG during infancy and long-lasting immune deficiency after allogenic stem cell transplantation. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 11;20(2):271.
IF:4,556 MNiSW:140.000

Cros-control study (*Communication*) pokazujące jak różnie w zależności od obecności swoistych przeciwciał klasy IgG kształtuje się wirus (tutaj CMV), a przy tym mikrobie przybiera nietypowe układy, jak zakażenie pierwotne z wtórną odpowiedzią humoralną (noworodek), zakażenie wtórne z pierwotną odpowiedzią (reaktywacja po przeszczepieniu szpiku), gdzie rola samych anty-CMV IgG wydaje się niedoszacowana, a odpowiedź humoralna na elementy wirusa powstaje bez wytwarzania swoistych IgM.

Praca wprowadza trzy modele kliniczne badania wiromu, zilustrowane trzema przypadkami klinicznymi (immunokompetentny dawca, rodzinny biorca przeszczepu, noworodek) oraz ich analizą.

Całość pracy jest moim udziałem.

- 2) Zdziarski P, Gamian A. High Monocyte Count Associated with Human Cytomegalovirus Replication In Vivo and Glucocorticoid Therapy May Be a Hallmark of Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 24;23(17):9595.

IF2021:6.208 Pkt. MNiSW/KBN: 140.000

Retrospektywna analiza 160 pacjentów z badaniem roli monocytozy i leczenia glukokortykoidami w patofizjologii choroby cytomegalowirusowej lub zachowania homeostazy wiromowej (latencji). W pracy ukazano źródło rozbieżności licznych badań choroby cytomegalowirusowej, łącznie z niespójnymi w wielu doniesieniach danymi dotyczącymi serostatusu, wynikające z niedoskonałego zdefiniowania choroby, a w ślad za tym olbrzymiego rozrzutu wyników, w tym obserwowanej u nas monocytozy. Wprowadzony nowy model i zdefiniowanie replikacji wirusa jako wykładniczy wzrost wiremii i ujednoczenie pacjentów pozwoliło zaobserwować monocytozę >1200 komórek/ μ l (czterema różnymi technikami), wyraźną różnicę w poziomie monocytozy mierzonej klasycznie i obecnością CD14+, pozwoliło także ukazać jak wzrost liczby monocytów bierze udział w końcowej prezentacji choroby i najszybszym replikowaniu wirusa. Zastosowanie różnych technik było warunkiem metodycznym, gdyż nawet monocytoza może być opisywana w sposób rozmaity. Praca poza nową definicją choroby ukazuje że wzrost monocytozy pod wpływem glukokortykosteroidów zależy od dawki (przy ekwiwalentnych dawkach od 10mg deksametazonu) daje znamienne monocytozę, tym samym przyczyniać się może do promowania choroby i replikacji CMV.

Mój udział w pracy obejmował: koncepcja, gromadzenie danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, analiza porównawcza, napisanie manuskryptu, korekta. Byłem autorem do korespondencji.

- 3) Zdziarski P., Paściak M., Gamian A.: Microbiome analysis and pharmacovigilance after inhaled glucocorticoid: oral dysbiosis with the isolation of three *Rothia* species and subsequent Sjögren's syndrome

Front Pharmacol. 2022;13:636180

IF2021:5.998 Pkt. MNiSW: 100.000

Praca metodyczna –wprowadzająca po raz pierwszy nowoczesny łańcuch diagnostyczny i badanie mikrobiomu (mikrobiot i gospodarza) do badań klinicznych i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (immunoterapii). Użyteczność łańcucha potwierdzono udokumentowaniem nowych działań ubocznych glikokortykosteroidów wziewnych (posterydowy zespół Sjögrena i makroglosia, przejściowy niedobór humoralny). Praca wprowadza dysbiozę do nomenklatury farmakologicznej (działań niepożądanych) i podobnie jak wcześniejsze prace ukazuje układowy charakter mikrobiomowej immunomodulacji, a zespół Sjögrena w fazie indukcji, jako schorzenie układowe na podłożu regionalnej dysbiozy, w której mikrobiota (*Rothia* spp) pobudzają zespół limfoproliferacyjny.

Moja rola: koncepcja pracy, zaplanowałem badanie mikrobiomu, pobierałem materiał, monitorowałem przyjmowanie leku, jego różnych dawek, napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 4) Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz Ö, Zecca

M, **Zdziarski Przemysław**, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Gungör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;135(4):988-97.e6.

IF 12,485 MNiSW 50

Wieloośrodkowe badanie kliniczne niedoboru humoralnego (CVID) w którym opisano lecznicze zastosowanie przeszczepu komórek hematopoetycznych (HSCT) w dwu różnych biegunach manifestacji klinicznej uwarunkowanej mikrobiomem: zagrażające i wieloletnie, nieuleczalne infekcje oportunistyczne oraz limfoproliferacja/chłoniak. I mimo istotnej różnicy w momencie postawienia rozpoznania (u infekcyjnych pacjentów –wcześniej) oba te wzorce przebiegu cechowały się podobną przeżywalnością. Praca dokumentuje, że podobny niedobór CVID może powodować różne obrazy kliniczne pod wpływem dynamiki mikrobiomu (mikrobiota ↔ nisza/mikrośrodowisko ↔ gospodarz) jednak przy podobnym zagrożeniu życia i poważnym rokowaniu w analogicznym okresie.

Do tej pracy dostarczyłem dane dwóch pacjentów kohorty, wniosłem do koncepcji wyodrębnienie ww. dwóch grup pacjentów, uczestniczyłem w redagowaniu manuskryptu i odpowiedzi na zastrzeżenia recenzentów.

- 5) Zdziarski Przemysław. Tumor Boards' decisions relevance for the patient-centered care –cross-sectional analysis in the COVID-19 era. *Pol Merkur Lekarski*, 2022; L (296); 391–393

Pkt. MNiSW: 20,00

Retrospektywna analiza historii chorób 942 pacjentów z różnymi procesami nowotworowymi pod kątem dysbiozy i równolegle toczących się zakażeń oportunistycznych wraz z istotnym wpływem na rokowanie. Z analizy wynika, że mimo podobnego zaawansowania nowotworów śmiertelność może być różna zależnie także od stanu mikrobioty, a pacjenci z wtórnymi niedoborami m.in. przeciwciał powinni być w dobie COVID-19 traktowani jako szczególnie zagrożeni. Praca wyjaśnia rozbieżności w dwu nieraz naprzemiennie stosowanych miernikach skuteczności leczniczej: tj czasu wolnego od progresji (PFS) i przeżywalności całkowitej (OS), które w zaprezentowanych sytuacjach były zbliżone.

Całość pracy jest moim udziałem.

- 6) Zdziarski P., Paściak M., Rogala K., Korzeniowska-Kowal A., Gamian A. *Elizabethkingia miricola* as an opportunistic oral pathogen associated with superinfectious complication in humoral immunodeficiency: a case report.

BMC Infect Dis. 2017; 17: 763

IF: 2,62

MNiSW:30.000

Elizabethkingia miricola stanowi drobnoustrój odporny na większość rutynowych antybiotyków, a wrota zakażenia i pierwotna nisza –jama ustna osoby z CVID- zostały opisane po raz pierwszy w literaturze (dotychczas izolowano z miejsc fizjologicznie sterylnych). Praca pokazuje jak wpływ wysokiego IgM i empirycznej antybiotykoterapii (jej nadużywania) rzutuje na mikrobioty, a za ich pośrednictwem na manifestację i przebieg, w tym rokowanie w CVID.

Mój wkład to gromadzenie wszystkich danych klinicznych, zaordynowanie leczenia, pobieranie materiału mikrobiologicznego, napisanie manuskryptu i udział w korekcie.

- 7) Zdziarski Przemysław, Gamian A, Dworacki G. A case report of lymphoid interstitial pneumonia in common variable immunodeficiency: Oligoclonal expansion of effector lymphocytes with preferential cytomegalovirus-specific immune response and lymphoproliferative disease promotion. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e7031
IF: 2,028 MNiSW:40.000

Podobny do opisanego w pracy poprzedniej (*BMC Infect Dis.* 2017; 17: 763) przypadek CVID z wysokim IgM, gdzie decydującym w manifestacji klinicznej okazał się wpływ wiromu (CMV) nie tyle powodującego efekt cytopatyczny, co przyspieszającego rozwój uogólnionego procesu limfoproliferacyjnego (oligoklonalnej dyskrazji plazmocytovej). UW pracy po raz pierwszy opisano jak utrzymanie równowagi wiromowej (tutaj latencji CMV) w CVID odbywać się może bardzo dużym kosztem, wraz z manifestacją nowotworową.

Mój wkład polegał na koncepcji pracy, doborze metodyki, zaplanowaniu badań laboratoryjnych, prowadzeniu chorej, napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 8) Zdziarski P., Gamian A. Lymphoid Interstitial Pneumonia in Common Variable Immune Deficiency – Case Report With Disease Monitoring in Various Therapeutic Options: Pleiotropic Effects of Rituximab Regimens *Front.Pharmacol.* 2019 . 9: 1559 doi: 10.3389/fphar.2018.01559

IF: 4,225 Pkt. MNiSW/KBN: 100

Przypadek obrazuje nałożenie się wtórnego niedoboru odporności powodowanego przez rytuksymab (monoklonalne przeciwciało anti-CD20 podawane w dwu różnych dawkach) na niedobór pierwotny (powszechny zmienny niedobór odporności) z wpływem na przebieg leczenia i mikrobiom.

Samodzielnie zaplanowałem badania, prowadziłem leczenie, gromadziłem dane i wyniki laboratoryjne (ponad 10-letnia obserwacja), napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji, uczestniczyłem w korekcie pracy.

- b) *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.).*

Badanie mikrobiomu i roli, jaką pełnią drobnoustroje (mikrobiota) w specyficznej niszy, jaką jest organizm człowieka jest obecnie jednym z intensywnie rozwijanych kierunków badań. Moim szczególnym zainteresowaniem było zajęcie się tym zagadnieniem u osób z różnego rodzaju pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. To z jednej strony dawało unikalne możliwości, gdyż po drugiej stronie mikrobiot znajdował się organizm potencjalnie bardziej wrażliwy na również chorobotwórczą ekspansję składników mikrobiot. Z drugiej jednak strony, najważniejszy pierwotny niedobór odporności występujący u osób dorosłych, czyli powszechny zmienny niedobór odporności (CVID) jest schorzeniem bardzo rzadkim, co uniemożliwia prowadzenie badań na dużych grupach chorych i ogranicza je do opisów przypadków. Jest to jednak sytuacja jakościowo różna od sytuacji osób z prawidłowym układem odpornościowym, a tym samym potencjalnie umożliwiającą uzyskanie nowych informacji. W szczególności chodzi o to,

jaką rolę w patogenezie i obrazie choroby mogą odgrywać elementy mikrobiomu. I odwrotnie, u osób z niedoborami humoralnymi, zwłaszcza niedoborami IgG, możemy obserwować jak zaburzenia odporności humoralnej mogą wpływać na modelowanie mikrobiot. Niedobory odporności humoralnej takie, jak CVID, cechuje w dodatku znaczna różnorodność manifestacji klinicznych i repertuaru powikłań, które postanowiłem zbadać z perspektywy mikrobiomowej interakcji (mikrobiota ↔ gospodarz) i ewentualnych interwencji lekarskich.

W myśl obecnej definicji mikrobiomu, jaką wprowadzono niedawno (2020) jako wynik międzynarodowego konsensusu (*Microbiome* 2020; 8, 103) mikrobiom to nie tylko unikalna kompozycja żywych drobnoustrojów (te określa się mianem mikrobiot) ale także czynniki ze strony gospodarza, w tym wolne DNA, białka (a więc też immunoglobuliny). Te zagadnienia były badane mniej intensywnie, a skupiano się na mikrobiomie charakteryzowanym głównie jako Multi-genom drobnoustrojowy. Biorąc pod uwagę, że mamy tu do czynienia z interakcjami w ramach których obie strony wzajemnie się modyfikują i dochodzi trzeci element: interwencje lekarskie, które mogą wpływać na każdą z nich, wydawało się, że to istotny problem do badań.

W pierwszej pracy z mojego cyklu (*Zdziarski P. Int J Mol Sci. 2019 Jan 11;20(2):271*) wykorzystałem jako model zakażenie wirusem cytomegalii i podjąłem próbę określenia, czy w zależności od obecności swoistych przeciwciał klasy IgG wirom kształtuje się w zróżnicowany sposób. Zestawiłem ze sobą przypadki zakażenia pierwotnego z wtórną odpowiedzią humoralną (noworodek), zakażenia wtórnego z pierwotną odpowiedzią (reaktywacja po przeszczepieniu szpiku) oraz immunokompetentnego dawcę. W oparciu o analizę przebiegu zakażenia wskazałem, że rola samych anty-CMV IgG wydaje się zasadnicza, gdyż odpowiedź humoralna na elementy wiromu powstaje bez wytwarzania swoistych IgM. Obserwacje u rodzinnego biorecy przeszczepu i noworodka pozwoliły na wskazania poziomu swoistych IgG anty-CMV, jakie warunkują utrzymanie prawidłowej homeostazy wiromowej, tym samym latencji. Gdy poziom ten spadał pojawiała się reaktywacja, gdyż noworodek mimo zakażenia (to czasem następuje w okresie prenatalnym) ma w pierwszym okresie matczyne IgG. Z kolei brak innych składowych odporności, zwłaszcza zaś swoistej odpowiedzi komórkowej pod wpływem głębokiej immunosupresji po przeszczepieniu szpiku (zwłaszcza globuliny antytymocytarnej), pozwolił dokładniej analizować odpowiedź humoralną. Okazało się, że pierwotna odpowiedź humoralna może być wytwarzana bez początkowej syntezy swoistych IgM. Wydaje się więc, że mikrobiom CMV w organizmie człowieka (wirom) znajduje się pod kontrolą swoistych IgG - czasami wyłączną, co nie było wcześniej sugerowane. Ponadto wydaje się, że nie narastanie, ale istotny spadek IgG warto w tych przypadkach brać pod uwagę jako sygnał i wykorzystywać jako proste badanie wskazujące na celowość włączenia terapii wyprzedzającej. Tego momentu i monitorowania terapeutycznego nie uwzględniały dotychczasowe badania i próby włączenia swoistych IgG w profilaktyce CMV po przeszczepieniach szpiku. Zazwyczaj włączano je i stosowano zaraz po transplantacji, bez względu na status serologiczny (np. MSL co 2 tygodnie do 84 dnia po transplantacji). Moje obserwacje wskazują, że czas ten może być istotnie przesunięty, podobnie jak obserwacje, że reaktywacja wyprzedza o 2 miesiące chorobę cytomegalowirusową (64 vs 104 dni po allo-HSCT)(*Infect Dis Ther. 2018;7:1-16*). Pośrednią przesłanką potwierdzającą moją obserwację czyli późniejsze i uzależnione od serostatusu włączanie CMV-swoistych IgG był fakt, że jedyną grupą

odnosząc korzyść z tak zaplanowanej profilaktyki MSL byli chorzy sero-ujemni (D+/R-), a więc pozbawieni własnych przeciwciał klasy IgG, jednak na zakażenie narażeni (*Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7:343-51*) już w momencie przeszczepienia. Komórki prekursorowe i progenitorowe szpiku są bowiem naturalnym rezerwuarem CMV.

Oczywiście prostszym modelem jest model noworodkowy (naturalny przebieg, bez immunosupresantów, limfocyty dziewicze) ale obserwacja jest analogiczna. Dzwonowaty kształt (symetria linii w okresie spadku i narastania) krzywych poziomu IgG i miana wirerii wskazuje, że kontrola swoistych IgG jest znacząca nie tylko w okresie spadku (biernej immunizacji np. od matki), ale i w pierwszym okresie reaktywacji, zanim dojdzie do ekspansji odpowiedzi komórkowej. Ponadto z uzyskanych danych wynika, że oprócz cech immunogenetycznych w doborze dawca-biorca może w przyszłości być także zasadne branie pod uwagę parametrów mikrobiomu (czyli latentnych wirusów i elementów odporności gospodarza –vide praca nr 4). Jeżeli bowiem stwierdzono, że w układzie ujemny dawca/dodatni biorca (D-/R+) ryzyko reaktywacji jest bliskie 1/3 to może to istotnie wpływać na śmiertelność związaną z przeszczepieniem lub modyfikację przebiegu i uszkodzenia narządowe w chorobie cytomegalowirusowej.

Druga praca pokazuje (*Zdziarski P. and Gamian A. Int J Mol Sci. 2022 Aug 24;23(17):9595*), że innym elementem kształtującym interakcję gospodarza z wirusem CMV, a więc decydującym o równowadze viromowej (latencji) lub aktywnej replikacji, jest poziom monocytów, których wzrost do wartości powyżej 1200/ μ l zaobserwowano u pacjentów, u których bezsprzecznie istniała replikacja (poziom wirerii znacznie przewyższał liczbę komórek docelowych). W dotychczasowych badaniach –co wskazywano niejednokrotnie- istnieje potrzeba ujednoczenia definicji choroby cytomegalowirusowej, a zakażenie CMV (a więc stwierdzenie wirerii na określonym poziomie) jest używane na przemienne z terminem replikacja nawet w światowych wytycznych transplantacyjnych (*Clin Infect Dis. 2017;64: 87-91*). To wydaje się istotną luką w wieloośrodkowych badaniach kohortowych, gdzie rozpoznanie choroby stawiane jest dość liberalnie. Obecność wirusa będącego składową naszego mikrobiomu, jak CMV, nawet w dużej liczbie (>1000/ μ l krwi) nie jest bezpośrednim dowodem replikacji w danym konkretnym momencie. I odwrotnie niska wartość nie jest dowodem równowagi mikrobiomowej/wiromowej tj. latencji. Jest to układ dynamiczny, a z naszą obserwacją idzie w parze badanie statystyczne, w którym nie bezwzględna liczba, a kinetyka wirerii stanowi wyraźniejszy punkt końcowy badania leków (*J. Clin. Investig. 2021; 131: e133960*). To zupełnie nowy kierunek. Praca ponadto wprowadza nową definicję replikacji *in vivo*, gdzie dynamiczny (wykładniczy) wzrost wirerii w dwu lub więcej sekwencyjnych pomiarach stanowił kryterium opisane w sposób matematyczny. Konwersję danych w skalę logarytmiczną stosuje się w przypadku bardzo dużych różnic, asymetrycznej i nieciągłej dystrybucji (co wykazano w analizie), jak również gdy ocenia się stosunki ilościowe a nie różnice bezwzględne. To w sposób istotny przybliży badania kliniczne do obserwacji eksperymentalnych, w których monocytosis nie ma prostego odpowiednika, a według ostatnich badań replikacja CMV jest uzależniona od wędrówki komórek monocytoidalnych i różnicowania monocytów (*Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 368*). Te komórki, jako podstawowa nisza CMV, mogą być jednak bardzo różnie zdefiniowane (w badaniach eksperymentalnych zazwyczaj cytometrycznie). Zastosowanie czterech metod potwierdziło wysoką monocytosis i ujawniło, że w czasie choroby cytomegalowirusowej komórek CD14+ jest istotnie mniej niż monocytów ocenianych

klasycznie. Ponadto po raz pierwszy zbadałem zależność monocytopenii od dawki kortykosteroidów, pokazując, jak interwencje lekarskie mogą wpływać w sposób dynamiczny na równowagę mikrobiomową, skoro (zwłaszcza w dawkach ≥ 10 mg w przeliczeniu na deksametazon) zwiększają pulę komórek docelowych, odpowiedzialnych za rozprzestrzenianie i zajęcie niszy przez CMV.

Podobny model wtórnego posterydowego niedoboru odporności (po czterokrotnie zwiększonej dawce wziewnego kortykosteroidu – tj. flutykazonu) wykorzystałem w trzeciej pracy, jednak badając oddechowe mikrobioty bakteryjne (Zdziarski P. et al. *Front Pharmacol.* 2022;13:636180). Wykryłem pojawienie się trzech gatunków *Rothia spp.* Ponadto, stwierdziłem wystąpienie nieopisanych wcześniej zaburzeń zapalnych: makroglosji a w późniejszym okresie - zespołu suchości. W dotychczasowej praktyce i w wytycznych takich, jak GINA (Global Initiative for Asthma), w czasie stosowania wziewnych sterydów nie zalecano monitorować mikrobiomu, a w literaturze istnieją sprzeczności, dotyczących także podstawowej kwestii: czy wpływ wziewnych sterydów jest ochronny czy szkodliwy. Podobnie dotyczy to roli bakterii z rodzaju *Rothia spp.* (część badań wskazuje go jako komensala, choć największe z dotychczasowych – nie). Zatem idąc dalej w trzeciej pracy (*Front Pharmacol.* 2022; ;13:636180) tę kwestię postanowiłem zbadać szerzej i zależnie od metody pobrania, jak i warunków hodowli uzyskaliśmy zupełnie odmienny repertuar mikrobiot (wpływ przedanalizyczny). Nowością metodyczną było zastosowanie spektrometrii mas (MADI-TOF MS) jako metody identyfikacji wyhodowanych drobnoustrojów. Ponadto, po raz pierwszy stwierdzono koincydencję głębokiego zapalenia błony śluzowej (mucositis) oraz makroglosji z obecnością bakterii z trzech różnych gatunków *Rothia*. Bakterie z rodzaju *Rothia* w największym z dotychczasowych badań mikrobiomu (*Human Microbiome Project Consortium*) nie były odnotowane, mimo, że niektóre gatunki, jak *Rothia aeria* zostały zidentyfikowane dopiero przed kilkoma laty. Praca ponadto sygnalizuje, że będące w powszechnym użyciu (zwłaszcza zaś w hematologii) kryteria działań niepożądanych - *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) są pod tym względem nieadekwatne: nie uwzględniają zmian mikrobiomu, zarówno ze strony gospodarza, jak i mikrobiot (dysbiozy), także nie ma rozróżnienia między procesem zakaźnym i zapalnym.

Z kolei w czwartej pracy (Wehr C(...) Zdziarski Przemysław, *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135: 988-97.e6.), w której uczestniczyłem jako jedyny badacz z Polski oceniano wyniki przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych u chorych na powszechny zmienny niedobór odporności. Jest to praca retrospektywna obejmująca 25 chorych, w której stwierdzono, że wyniki tych zabiegów (jedynie 40% długotrwałych przeżyć, 44% w pierwszym roku) są znacznie gorsze niż w innych rodzajach niedoborów odporności. Co więcej, były one wyraźnie lepsze (83% przeżyć) u tych chorych na COVID, u których wskazaniem do przeszczepienia były chłoniaki/zespoły limfoproliferacyjne wtórnie wikłające przebieg niedoboru, a nie częste zakażenia trudne do opanowania innymi metodami. I chociaż ta wysoka śmiertelność w pierwszym roku nie korelowała z HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index*) to u ośmiu na 11 pacjentów główną przyczyną były zaburzenia równowagi mikrobiomowej i infekcje oportunistyczne (CMV, EBV, aspergilloza). O ile bowiem obecność wad zastawkowych lub układowej autoimmunizacji to 2 lub 3 punkty w HCT-CI to infekcje są łącznie ujęte (niezależnie od patogenu, zasięgu i serostatusu) tylko jakościowo (0 lub 1 punkt), a

wszyscy włączeni pacjenci z CVID według kryteriów ESID w pierwotnych niedoborach odporności mają co najmniej 4 razy w roku ciężkie zakażenia wymagające antybiotykoterapii. Czynniki mikrobiomowe ze strony gospodarza (serostatut, poziom przeciwciał) nie są w obliczeniu HSCT-CI brane pod uwagę nawet w zmodyfikowanej wersji (*Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1479-87.*). Wynika to z podobnego podejścia i luki terminologicznej, jaką sygnalizowałem w pracy nr 3 (*Front Pharmacol. 2022;13:636180*), czyli –podobnie jak w CTCAE- posługiwania się pojęciami objawowymi.

To wielośrodkowe badanie pośrednio potwierdza rolę mechanizmów humoralnych w kontroli CMV sygnalizowaną w pierwszej pracy (*Int J Mol Sci. 2019 Jan 11;20(2):271.*), skoro u pięciu na 11 pacjentów w pierwszym roku główną przyczyną śmiertelności był CMV, a przeszczepienie dotyczyło pacjentów z CVID, czyli takich, u których miana ochronnego anty-CMV IgG już nie było od początku wskutek choroby. Te wyniki wskazują, że u takich chorych przeszczepienie należy wykonywać zanim dojdzie do takich zmian mikrobiomu i mikrobiot, które przez kolonizację gospodarza będą w stanie doprowadzić do jego śmierci zanim zostanie odtworzony sprawny układ odpornościowy, dla pacjentów onkologicznych podobnie (vide opis piątej pracy). Ponadto badanie wskazuje, że do śmiertelności po HSCT z powodu zmian mikrobiomu przywiązuje się obecnie zbyt małą wagę, skoro śmiertelność z powodu tak ważnych patogenów, jak CMV, nie znajduje odbicia w HCT-CI, mimo bardzo dużego ryzyka u części chorych.

Kolejna praca (nr5) (*Zdziarski P. Pol Merkur Lekarski, 2022; 50: 391–393*), objęła analizę decyzji konsyliów onkologicznych dla 942 pacjentów. Spośród tej liczby do dalszej analizy wybrano 100 osób dla których dokumentacja była kompletna. Analizowano proces decyzyjny dotyczący kwalifikacji bądź dyskwalifikacji od leczenia zależnie nie tylko od rozpoznania onkologicznego, ale także chorób towarzyszących, w tym zwłaszcza COVID 19. W sześciu przypadkach stwierdzono przedwczesną dyskwalifikację od leczenia lub jego opóźnienie głównie z powodu przyczyn infekcyjnych w tym AIDS, COVID-19 i gruźlicy. Dodatkowo stwierdzono, że u większości pacjentów nie wykonano badań mikrobiot (stanu infekcyjnego) i odporności gospodarza (zaawansowanie AIDS, bariery anatomiczne), co rzutowało na dalszy przebieg i ogólnie -na wyniki leczenia ze śmiertelnością włącznie. Wydaje się, że przygotowanie pacjenta do przedstawienia go na konsylium onkologicznym powinno oprócz rozpoznania i stopnia zaawansowania nowotworu obejmować także ocenę mikrobiomu (w tym stanu odporności) i statusu infekcyjnego wraz z rokowaniem dotyczącym jego opanowania (tak jak dla pacjentów z CVID przed HSCT). Staje się to istotne nie tylko w powodu klasycznych działań niepożądanych chemioterapii, w tym dalszego zmniejszenia odporności, ale także ze względu na coraz szersze stosowanie immunoterapii. Obecność zakażenia nie zawsze powinno dyskwalifikować z leczenia onkologicznego, zwłaszcza zaś immunoterapii. Praca pokazuje także na przykładzie polskim, że podobnie jak w Niemczech w szpitalu uniwersyteckim, odchylenia i nieadekwatne decyzje konsyliów onkologicznych mogą sięgać blisko co dziesiątego rozstrzygnięcia, a w USA rozważa się zmianę formuły, chociaż tam od lat uczestnictwo patologów jest zakorzenione (*The 'Tumor' in 'Tumor Board' Is a Problem, Says UK/US Team <https://www.medscape.com/viewarticle/961312>*). Pacjent z nowotworem (zwłaszcza w dobie starzejących się społeczeństw i pandemii SARS CoV'19) to także unikalna nisza, upośledzone błony biologiczne i mechanizmy odnowy,

a choroba nowotworowa (mimo nawet małego zasięgu) nie obejmuje jednego narządu, ale cały organizm, a więc zmianę mikrobiomu w ujęciu holistycznym. Zwłaszcza leczenie systemowe dotyczy całego organizmu, a zarówno dysbioza jak i sam nowotwór nawet w różnych lokalizacjach mogą być skutkiem tego samego procesu –niedoboru odporności (opisany przykład u chorego na AIDS).

Kolejne prace ukazujące 2 jakże odmienne pod wpływem interwencji lekarskich modele i sekwencje zdarzeń są dalszym potwierdzeniem, że w CVID mikrobom stanowi kluczowe ogniwo skupiające wszystkie elementy decydujące o losie chorego, tak jak w dwóch wyodrębnionych grupach we wspomnianym badaniu wielośrodkiem (*J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):988-97.e6*).

W pierwszej z nich (*Zdziarski P. et al. BMC Infect Dis. 2017; 17: 763*) pod wpływem wieloletniej antybiotykoterapii empirycznej, potem pozornie celowanej, bo oceniającej głównie ziarniaki Gramm (+) doszło do zagrażającej dysbiozy z selekcją śmiertelnej bakterii *Elizabethkingia miricola*, odpornej na większość znanych antybiotyków. Praca -podobnie jak poprzednie w osiągnięciu- jest głosem w dyskusji i wskazuje, że repertuar infekcji oportunistycznych w CVID powinien być istotnie poszerzony o nowe mikroby, wykrywane nowymi technikami jak spektrometria mas (MALDI-TOF MS), a CVID z wysokim IgM stanowi unikalny mikrobom. Praca pokazała, że u takich chorych obok deficytu przeciwciał klasy IgG nadprodukcja IgM (aglutynin) osłabiać może odporność naturalną. Całkowicie nowym znaleziskiem było po raz pierwszy w literaturze opisanie wrót zakażenia dla *Elizabethkingia*. Ta bakteria od niedawna jest opisywana jako groźny patogen. Pierwotną niszą okazało się przyzębie. W dotychczasowej literaturze dotyczącej CVID nie poświęcano mikrobiomowi przyzębia i jamy ustnej zbyt wiele uwagi, chociaż ostatnie badania wykazują, że obok samych IgA (także objętych deficytem w CVID) -a nawet w większym stopniu- na mikrobom jamy ustnej rzutują IgG (*Sweier D et al. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1766–73*). I chociaż nie było palenia tytoniu lub innych współtowarzyszących schorzeń to doszło do głębokiego zaniku śluzówki przyzębia. Nowym i drugim w literaturze światowej (zaraz po publikacji Duńskiej: *Emerg Infect Dis 2017;23:320-323*) elementem pracy było zastosowanie techniki spektrometrii mas i wspomnianego łańcucha diagnostycznego. Ten łańcuch diagnostyczny i technika MALDI-TOF MS (jej efektywność) stanowi jedno z głównych znalezisk moich prac. *Elizabethkingia spp.* nie jest wykrywana potocznymi technikami mikrobiologicznymi opartymi na różnicach biochemicznych. Tak więc praca i ww. łańcuch diagnostyczny (oparty o hodowlę –ang. *culturomics*) otwiera nowe okno na diagnostykę i skuteczne leczenie zakażeń *Elizabethkingia* zanim dojdzie do śmiertelnego uogólnienia procesu infekcyjnego tak jak opisywano wcześniej: bakterię izolowano z miejsc fizjologicznie sterylnych (płód, krew, płyn opłucnowy, mózgowodzeniowy, stawowy), często pośmiertnie. I mimo bogactwa literaturowego w stomatologii CVID nie jest wymieniany jako przyczyna, a dysbioza w przebiegu schorzeń systemowych jako pośrednie ogniwo patogenetyczne rozwoju zapaleń przyzębia -jednych z najczęstszych i najmniej wyleczalnych schorzeń w stomatologii.

W kolejnej pracy (*Zdziarski P. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e7031*) podobny obraz immunopatologiczny (CVID z wysokimi IgM) za sprawą odmiennego zupełnie obrazu mikrobiomowego i reakcji gospodarza osiągnął drugie apogeum manifestacji CVID –śmiertelnie zaawansowany zespół limfoproliferacyjny, mimo łagodnego przebiegu

infekcyjnego. CMV-dodatni wirom nie znajdował odbicia w efekcie cytopatycznym, obserwowano latencję, jednak homeostaza mikrobiomowa została przesunięta w stronę hyperergii: nadmiernej spacznej odpowiedzi proliferacyjnej, zarówno humoralnej (w klasie IgM) jak i komórkowej (komórki T wydzielające interferon gamma oraz CMV-specyficzne komórki CD8). Podobnie jak w pracy pierwszej zetknąłem się i postanowiłem przyjrzeć się głównym mankamentom techniki quantiferonowej. I w okresie odnowy po HSCT (vide pierwsza praca) jak i w pierwotnych niedoborach interferon gamma może być wydzielany nie tylko przez specyficzne komórki T, ale także komórki NK, które mogą być pobudzane przez immunoglobuliny (jako ADCC). To powodowało –jak opisano w obu pracach- znacznie wyższy poziom IFN γ pod wpływem antygenów CMV niż pod wpływem mitogenu limfocytów T. To że CMV stanowi element kluczowy dla rozwoju odporności wystarczy wspomnieć, że fizjologicznie nawet 10% komórek CD8 posiada swoistość dla CMV (w moim pierwszym badaniu -6%). Ten odsetek narosnie, jeśli nasz organizm pozbawiony jest przeciwciał klasy IgG. Dalej: to pobudzanie niedojrzałych komórek limfoplazmocytoidalnych (CD20+CD138+) przy ich ograniczonym repertuarze skutkowało ich dynamiczną proliferacją do wytworzenia ziarniaków w całym organizmie, zwłaszcza zaś w płucach i śledzionie jako oligoklonalny zespół limfoproliferacyjny z obrazem podobnym do makroglobulinemii Waldenströma. Te mechanizmy swoiste –mimo deficytu IgG- skutecznie przez lata kontrolują CMV, utrzymują latencję CMV i wirom, skoro w czasie kilkunastoletniej obserwacji nie zaobserwowano wiremii (niestety dużym kosztem i głęboką paraproteinemią). Reaktywacja CMV nie pojawiła się nawet po B-komórkowej limfodeplecji za pomocą rituximabu, co opisano w ostatniej pracy cyklu (*Zdziarski P. i Gamian A. Front.Pharmacol. 2019 . 9: 1559 doi: 10.3389/fphar.2018.01559*). Monitorowanie limfoidalnego zapalenia płuc jako jednego z najcięższych powikłań CVID , ale i jego leczenia za pomocą PET jest jednym z pierwszych doniesień (*Fraz MSA et al. Front Immunol. 2021;11:617985*). I obie prace idą za innymi zespołami limfoproliferacyjnymi, gdyż w monitorowaniu przebiegu choroby i jej leczenia niezwykle przydatnym parametrem okazała się β 2-mikroglobulina, która osiągała wartości 6.5-10.4 w okresie zaostrzeń, a w okresie remisji lub po leczeniu 2.5mg/l. Podobnie wielkość śledziony (odpowiednio 27 vs 16cm) a więc obszaru układu chłonnego z obecnością głównie strefy B-zależnej. Obecna wybitna odpowiedź limfocytów T specyficznych dla CMV korespondowała z tym parametrem. Ze względu na niedobór humoralny wprowadzono w zindywidualizowany sposób ponad dwukrotnie niższą od standardowej dawkę rituximabu. To skutkowało przy niskich dawkach (jednak podobnej skuteczności w PET) istotną zmianę mikrobiomu (odporności gospodarza): wzrost komórek NK, co jest pierwszym doniesieniem i wprowadzeniem nowego podejścia do immunoterapii nowotworów, które rozwijają się w przebiegu CVID. Potrzeba terapii ukierunkowanych na pacjenta to nowy, dynamicznie rozwijający się kierunek onkologii.

Generalnie w świetle osiągnięcia naukowego, ale i szeregu innych publikacji autora wszędzie tam gdzie powstają mikrobiomowe powikłania, jak nowotwór w przebiegu niedoboru odporności lub dysbiozy, wszelakie systemowe leczenie (w tym przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe) powinno odbywać się z olbrzymim wyczuciem, poszerzoną diagnostyką, poza standardami utworzonymi dla populacji generalnej a więc immunokompetentnych. Niedoszacowana wydaje się rzetelna wyjściowa analiza mikrobiomu, co u kolegów transplantologów komórek macierzystych jest dużo

częściej stosowane, a lekcja z obserwacji allo-HSCT w CVID jest nadal bardzo pouczająca. I nowa obserwacja widoczna w wieloletnim naturalnym przebiegu choroby rozrostowej (prace 7 i 8) oraz retrospektywnej analizie pacjentów onkologicznych (praca nr 5) jest taka, że choroby nowotworowe powstałe na tle zaburzeń mikrobiomu herpeswirusowego (odpowiednio CMV lub EBV) powinni stanowić osobną kategorię. Z uwagi na odmienną biologię nowotworu i rokowanie tak już uczyniono w przypadku najnowszej rewizji klasyfikacji TNM dla raka głowy i szyi, gdzie pacjenci HPV+ są osobno wyszczególnieni.

I jak słusznie zauważają Manuela Raffatellu, Andreas J. Bäuml -redaktorzy specjalnego wydania pt. *Microbiome and infection* (*Infect. Immun.* 89, e0035621. 10.1128/IAI.00356-21) jednym z najlepszych sposobów identyfikacji odpornościowych funkcji żywiciela jest badanie mikrobiot/patogenów śluzówki, ponieważ ich czynniki wirulencji celują w te upośledzone funkcje żywiciela i jego odporności, aby zmienić charakterystykę siedliska, często w celu promowania ich dalszego swobodnego wzrostu. Takie podejście implementuje badanie mikrobiomu do rutynowej kontroli chorób zwłaszcza zaś z udziałem mechanizmów odpornościowych. Opisałem to w poszczególnych pracach osiągnięcia gdzie upośledzenie mechanizmów odpornościowych (zwłaszcza humoralnych) odgrywało istotną rolę:

1. niedobór swoistych przeciwciał lub monocytopenia dla wirusa (CMV) w pracach nr 1, 2.
2. uszkodzenie nabłonka, niedobór wydzielniczych i surowicznych IgA (prace 3 i 6)
3. patologiczna nadprodukcja przeciwciał klasy IgM (zimnych aglutynin), paraproteinemia z wtórnymi powikłaniami odporności naturalnej) (prace 6,7 i 8) a nawet mikrobiomo-zależna limfoproliferacja pod wpływem antygenów *Rothia* spp. lub CMV (odpowiednio prace 3 i 7)
4. sam poziom całkowitego IgG, który odgrywa rolę nawet w mikrobiomie jamy ustnej (prace 3 i 6), jest także jednym z elementów ograniczonego efektu alloogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w CVID, skoro powikłania infekcyjne istotnie wpływały na śmiertelność poprzszczepową, a u 50% pacjentów z długim przeżyciem kontynuowano substytucję IgG -uzależnioną od istotnie niższej liczby i osłabionej rekonstrukcji komórek B (poziom dwukrotnie niższy niż u pacjentów niewymagających substytucji tj 100 -200 vs 300-500 komórek B/ μ l). To pokazała wielośrodkowa praca (nr 4)

Reasumując, za główne znaleziska badań mikrobiomu i prac wymienionych w osiągnięciu mających wpływ na rozwój medycyny i metodyki należy wymienić:

- 1) Kluczową w newralgicznych momentach przełączenia komórek układu odpornościowego rolę:
 - a) swoistych immunoglobulin przeciw wirusowi cytomegalii, z wyznaczeniem ich przybliżonego miana ochronnego, poniżej którego następuje reaktywacja latentnego zakażenia CMV (94 RU/ml): ponowny wzrost i produkcja swoistych IgG warunkowały wycofanie się wirerii (praca nr 1)
 - b) monocytopenii (praca nr 2)
- 2) Metodyka obejmująca analizę mikrobiomu (dysbiozy) w badaniach klinicznych i codziennej praktyce infekcji oportunistycznych w różnych obszarach medycyny (hematologia i neonatologia, farmakologia kliniczna i onkologia)

- a) Zaprezentowanie dwu niezależnych modeli klinicznych pozwalających na podobne badania w przyszłości (praca 1):
 - i) Stosowany w badaniach innych infekcji, ale nie CMV, spadek matczynych swoistych przeciwciał klasy IgG
 - ii) Nowy model oparty na rekonstrukcji immunologicznej po immunoablacji w allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych
 - b) Wprowadzenie jednolitego łańcucha diagnostycznego analizy mikrobiomu oraz propozycja nowych kategorii w terminologii działań niepożądanych (dysbioza) -prace 3,5 i 6
 - c) Próba wprowadzenia analizy mikrobiomu (zwłaszcza wirusowi CMV) jako osobnego czynnika predykcyjnego w terapii chorób rozrostowych, kluczowego dla późniejszych decyzji konsyliów transplantacyjnych (modyfikacja podejścia i HCT-CI) oraz onkologicznych (prace 3-5)
- 3) Rola przeciwciał i wtórnej dysbiozy w schorzeniach stomatologicznych (praca 3 i 6)
 - 4) Ukazanie kluczowej roli mikrobiomu i wpływu za jego pośrednictwem interwencji lekarskich na przebieg kliniczny potoczego zmiennego niedoboru odporności (prace 6,7), a nawet rokowanie po nowatorsko zastosowanych metodach leczniczych jak przeszczepienie komórek krwiotwórczych i rituximab (praca 4 i 8)

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

Swoją aktywność naukową przejawiałem w kooperacji z innymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi:

- 4 Wojskowy Szpital Kliniczny -Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 2000-2012

We współpracy i z wykorzystaniem nowoczesnej aparatury Zakładu Analityki prowadziłem badania nowych metod i analizy bezpieczeństwa polekowej alergii/anafilaksji

Efekty:

Zdziarski P. Trudności w zastosowaniu hodowli ludzkich limfocytów T jako metody diagnostycznej w alergii na penicylinę benzylową. Wiad. Lek. 2002, 55: 81-87 (praca oryginalna)

Zdziarski P. Electrophoretic properties of β -lactam and serum protein conjugates. Acta Pol. Pharm. 2000; 57: 411-416 (praca oryginalna)

Zdziarski P. Passive blood anaphylaxis: substandard immunoglobulins are a source of passive anaphylactic reaction In: 2nd European Congress of Immunology Editor:Schmidt R.E. MEDIMOND S.r.l. Bologna, Italy 2009 p.345-354 Volume: ISBN 987-88-7587-522-0; CD: ISBN 987-88-7587-523-7 (wyd książkowe)

- Wojskowy Instytut Techniki Inżynierskiej 2015-2022 –W ramach współpracy uczestniczyłem w badaniach (Filtr FPW-50 i FPW-350, mobilne Laboratorium Badania jakości wody), inicjując nowe metody badania skażenia biologicznego.

Efekty:

1) XX Salon Przemysłu Obronnego Nagroda DEFENDER Kielce IX 2012 za filtr SOLAFILTR (dla całego zespołu WITI)

2) Konkurs Lider Bezpieczeństwa Państwa, Biuro Bezpieczeństwa Narodowego 2015-Nominacja do Nagrody za Implementację usług uzdatniania wody do system bezpieczeństwa i zdarzeń kryzysowych. dla Partner System Sp. z o.o.

3) prawa ochronne i patenty (wyszczególnione poniżej w części dotyczącej aktywności naukowej)

Uczestnicząc w badaniach jako wykonawca prowadziłem rozwój mobilnego laboratorium wody, by z jednej strony w zależności od skali zanieczyszczenia mikrobiologicznego móc filtry wykorzystywać dłużej lub krócej niż wyznaczone normy (uczestniczyłem jako badacz w procesie Wojskowego Instytutu Techniki Inżynieryjnej).

Podjąłem próbę by badać i prowadzić stały monitoring jakości wody pozyskanej różnymi technikami i filtrami wojskowymi w miejsce bazowania na wyznaczaniu sztywnych norm w okresie produkcji filtrów.

- Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii 2000-2005 -Udział w szkoleniach i organizacji Zespołu Rozpoznania Biologicznego; Staż naukowy przygotowujący do misji w PKW Irak

- Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego Wrocław:

Realizuję wspólnie projekt *Analiza właściwości strukturalnych macierzy biofilmu tworzonego przez drobnoustroje oraz tolerancji biofilmu tworzonego przez patogeny na środki przeciwdrobnoustrojowe*

EFEKTY

Publikacja Nawrot et. al Med Mycol. 2018; 56: 121-124 oraz publikacja nr 3 z Osiągnięcia

- Dolnośląskie Centrum Onkologii 2015-2021 -Badanie wpływu mikrobiomu na przeżywalność całkowitą i przebieg kliniczny raka płuca

Efekty:

1) Zdziarski P. Veillonella atypica in tumor as a tripartite interaction: commensal - tumor - patient Pol Merkur Lekarski. 2020 Dec 22;48(288):452-456

2) Zdziarski Przemysław. Tumor Boards' decisions relevance for the patient-centered care –cross-sectional analysis in the COVID-19 era. Pol Merkur Lekarski, 2022; L (296); 391–393

3) Doniesienie na Dorocznym zjeździe Polskiej Grupy Raka Płuca 2019

- W ramach współpracy z Department of Medical Statistics Leiden, The Netherlands oraz Institute of Immunity and Transplantation, UCL, London, United Kingdom w ramach *Inborn Errors Working Party (IEWP) EBMT* prowadzę retrospektywną analizę Allogeneic HSCT in adolescents and young adults (AYA) with primary immunodeficiency diseases (PID)

W ramach współpracy dostarczyłem danych o 6 pacjentach przeszczepionych w latach 2000-2018, prowadzę obserwację ich dalszego przebiegu klinicznego sześciorga pacjentów

Efekt współpracy:

1) Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schuz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in

hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 135:988–97. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.029

2) Praca złożona w *Blood*

- Udział w sieci EPICOVID-EHA (2020-nadal)

Gromadzenie danych klinicznych i nawrotu po: szczepieniu p.COVID u chorych z rozrostami układu chłonnego/krwiotwórczego;

Przebieg i obserwacja pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego po powtórny zakażeniu SARS CoV-2020

Efekty współpracy

1. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from EPICOVIDEHA survey PAGANO L, SALMANTON-GARCÍA J, MARCHESI F. et al. (Just accepted on BLOOD)

2. Improved clinical outcome of COVID-19 in hematologic malignancy patients receiving a fourth dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: an EPICOVIDEHA report SALMANTON-GARCÍA J., MARCHESI F. GLENTHØJ A. et al (Just accepted on HEMAPHERE)

3. Criscuolo M, Salmanton-García J, Fracchiolla N, et al. SARS-CoV-2 Infection among Patients with Mastocytosis: An EPICOVIDEHA Report (on line *J Invest Allergol Clin Immunol*)

4. INFANTE MS, Salmanton-Garcia J. et al. B-cell malignancies treated with targeted drugs and SARS-CoV-2 infection: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA) (accepted in *FRONTIERS in ONCOLOGY*)

- Uniwersytet w Wiedniu -Udział w sieci (2021-nadal) Badanie obserwacyjne Przewlekłej Płucnej Aspergillozy
- Uniwersytet w Kolonii (2021-nadal) -Obserwacja i powikłania zakażenia grzybami alarmowymi
- Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, w tym w ramach Wrocław Research Center EIT+Promieniowce i inne rzadkie drobnoustroje (2015-2020)··

EFEKTY:

Prace 1-3, 6-8 z Osiągnięcia

W okresie kształcenia i doskonalenia zawodowego odbywałem staże

- Staż doktorancki z elementami immunodiagnostyki Zakład Immunologii Klinicznej Wojskowej Akademii Medycznej Łódź; kierownik prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman
- Częstkowe w akredytowanych przez Ministra Zdrowia jednostkach klinicznych, znajdujących się w wykazie Centrum Egzaminów Medycznych:
 - W ramach specjalizacji z chorób zakaźnych (pediatria, neurologia, diagnostyka obrazowa, gastroenterologia, endokrynologia, choroby wewnętrzne, mikrobiologia, choroby płuc) –odpowiednie jednostki Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich (po miesiąc w latach 2000-2003)

- W ramach specjalizacji z immunologii klinicznej (pediatria, nefrologia, reumatologia, hematologia, transplantologia, alergologia, gastroenterologia, neurologia, onkologia) –Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich, Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych, Dolnośląskie Centrum Onkologii (po miesiąc w latach 2004-2006)
- Staż z Organizacji Ochrony Zdrowia Wojsk (2000) –Dowództwo Śląskiego Okręgu Wojskowego
- Staż ze Zdrowia Publicznego UMed Gdańsk 2006
- Staż główny
 - Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich (kierownik specjalizacji prof. zw dr hab. n. med. Krzysztof Simon) 1999-2003
 - Oddział Immunologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku (kierownik specjalizacji –prof. zw dr hab. n.med Andrzej Lange) 2004-2006
 - Rozpoczęta specjalizacja z transplantologii Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej (kierownik specjalizacji prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak) (2015-2016)
- Staż w Wojskowym Instytucie Higieny i Epidemiologii w ramach przygotowania do diagnostyki parazytologicznej przed misją PKW Irak (2004)
- Staż w Instytucie Medycyny Morskiej i Tropikalnej ((3-tygodniowy staż z diagnostyki i leczenia chorób tropikalnych) funkcja kierownika Zespołu Rozpoznania Biologicznego (przygotowujący do PKW Irak 2004)
- Staż z laboratoryjnej diagnostyki immunologicznej -Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej (2006)
- Staż Laboratoryjny Zakład Diagnostyki laboratoryjnej 4 Wojskowy Szpital Kliniczny (2000, 2012)
- Staż i udział w poligonach doświadczalnych Wojskowego Instytutu Techniki Inżynierskiej (program TIRAMISU, badania min i badaniach efektywności oczyszczania wody z cyjanków) (2015)
- Staż Leczenia i Diagnostyki Gruźlicy (2021) –Dolnośląskie Centrum Leczenia Gruźlicy Oborniki Śląskie

-Pozostałe publikacje

a) PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO dr n.med.

- 1) Zdziarski P.: Próba określenia mechanizmów nadwrażliwości na penicylinę Biul. WAM 1996/97; 39/40: 77-82 Wkład 100%
Pkt. MNiSW/KBN:0.500
Pierwsze badanie (preliminary study) z badaniem alergii w modelu zwierzęcym. Udział mój to koncepcja pracy, podawanie zwierzętom leku, napisanie manuskryptu i udział w korekcie.
- 2) Zdziarski P. Kowalska M.: Nowy model chemioterapii penicyliną z wykorzystaniem badań in vitro. Biul. WAM 1996/97; 39/40: 69-77 Udział 60%
Pkt. MNiSW/KBN:0.500
udowodnienie, że posługiwanie się minimalnym stężeniem MBC/MIC jest mylące, bo efekt leczniczy antybiotyku nie

zależy od stężenia, ale proporcji jego dawki do liczby bakterii. Udział mój to koncepcja pracy, napisanie manuskryptu i udział w korekcie

- 3) Zdziarski P.: Nadwrażliwość na penicylinę powstająca w czasie leczenia – opis przypadków – Pol. Merk. Lek. 1999, 7: 120-21 (praca oryginalna) udział w pracy -100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

W pracy wykazałem, że reakcja Łukasiewicza-Jarisha-Harxheimera i układowa odpowiedź zapalna (*Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS*) stanowią kluczowe elementy tworzenia alergii oraz pierwotnej odpowiedzi odpornościowej w nadwrażliwości. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 4) Zdziarski P., Majda J.: *Różnorodność elektroforetyczna kompleksów penicylino-białkowych*. Diagn. Lab. 1999, 35, 229-235 (praca oryginalna) Udział w pracy 90%

Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

Mój wkład to koncepcja i podstawy naukowe pracy, pozyskanie surowicy, przygotowanie kompleksów penicyliny z białkami osocza, przygotowanie i napisanie manuskryptu.

W pracy opisano po raz pierwszy w literaturze wiązanie penicyliny benzylowej z białkami kluczowymi z punktu widzenia odporności: globulinami, beta i gamma (w sposób niespecyficzny), zmieniając ich właściwości, ładunek i wielkość (strukturę przestrzenną i konformację), jak również powinowactwo. Nowym elementem było ponadto po raz pierwszy zastosowanie elektroforezy i opisanie metodyki. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 5) Zdziarski P. Electrophoretic properties of β -lactam and serum protein conjugates. Acta Pol. Pharm. 2000; 57: 411-416 (praca oryginalna) Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Mój wkład to rozwinięcie koncepcji z poprzedniej publikacji, zaplanowanie badania, pozyskanie surowicy, przygotowanie kompleksów białkowych, napisanie i opublikowanie pracy.

W pracy wykazałem unikatowe właściwości immunomodulujące penicylin (w szczególności penicyliny G) przez modyfikację globulin w przeciwieństwie do innych beta-laktamów. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 6) Zdziarski P. Zespół Hoigne jako ostra niealergiczna reakcja na różne leki. Pol. Merk. Lek. 2001; 10: 453-55 Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

W pracy udowodniono, że ostra reakcja na penicylinę prokainową nie zawsze jest objawem alergii, nie wyklucza to dalszego stosowania penicyliny G, gdyż zawarta w preparacie prokaina jest źródłem objawów psychopatologicznych.

W pracy udokumentowano, że podobnie inne leki, jak lidokaina stosowana dawniej w terapii zaburzeń rytmu, czy w znieczuleniach może wpływać na funkcję OUN, dając poważne ostre reakcje, na szczęście szybko i samoistnie przemijające. Ta rzadka obserwacja była i jest nadal obserwowana, jednak niezwykle rzadko, ze względu na odhodzenie od stosowania penicylin, czy prokainy, nasilają się jednak podobne zaburzenia, jak zespół Nicolau'a po lekach onkologicznych.

- 7) Zdziarski P, Zeman K.: Mechanizmy nadwrażliwości na penicylinę – fakty i kontrowersje. Pol. Merk. Lek. 2001; 10 : 469-72 (Mój wkład szacuję na 60%)

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Praca była próbą podsumowania badań dotyczących nadwrażliwości na penicylinę, której rozpoznawanie i diagnostyka, metodycznie trudne, przysparzają wiele problemów leczniczych, czy też są przyczyną zbyt pochopnego jej wycofywania. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 8) Zdziarski P, Simon K Posocznica –stały problem patogenetyczny, diagnostyczny i leczniczy – Pol. Merk. Lek. 2001; 11: 362-9 (Mój wkład szacuję na 80%)

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Praca opisująca zagadnienia układowej odpowiedzi zapalnej, której modyfikacja i ograniczenie, obok likwidacji procesu infekcyjnego, stanowi wciąż poważne wyzwanie w klinice, zwłaszcza zaś u chorych z niedoborami odporności. I nadal trudnym, kontrowersyjnym w klinice jest zarówno stosowanie sterydów (osłabienie eliminacji bakterii), jak również prozapalnie działających immunoglobulin, co szeroko zostało omówione w pracy. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji, uczestniczyłem w korekcie pracy, pokryłem koszty publikacji pracy.

- 9) Zdziarski P. Trudności w zastosowaniu hodowli ludzkich limfocytów T jako metody diagnostycznej w alergii na penicylinę benzylową. Wiad. Lek. 2002, 55: 81-87 (praca oryginalna) Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

Mój wkład polegał na wykazaniu, że poza osobami uczulonymi penicylina benzylowa wpływa w sposób niespecyficzny na proliferację limfocytów, hamując inkorporację trytowanej tymidyny, co skutkuje trudnością interpretacyjną i powszechnym nadrozpoznowaniem alergii. Wykazano ponadto immunomodulacyjny wpływ różnych stężeń antygenów (czystej penicyliny lub związanej z białkami osocza) na pomitogenuową odpowiedź proliferacyjną limfocytów. Mój wkład polegał także na autorstwie wniosku grantowego finansującego pracę. (Komitet Badań Naukowych nr 4P05A 049 17). Samodzielnie zgromadziłem dane kliniczne, materiał biologiczny, uzyskałem zgodę komisji bioetycznej, napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji

- 10) Zdziarski P, Simon K: Racjonalny wybór produktów farmaceutycznych Pol. Merk. Lek. 2003, 15: 302-3 Mój wkład szacuję na 80%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Głos w dyskusji ukazujący wciąż aktualny problem, jaki przysparza traktowanie leków jako środków

biorównoważnych, mimo istotnych różnic jakościowych. Efekt terapeutyczny nie może być jedynym kryterium, bez uwzględnienia substancji pomocniczych i bezpieczeństwa, a więc działań niepożądanych. Napisałem manuskrypt, uczestniczyłem w korekcie, byłem autorem do korespondencji.

- 11) Zdziarski P. Rola zakażenia w patogenezie nadwrażliwości na penicylinę benzylową. Pol. Merk. Lek. 2003; 14: 50-4
(praca pogładowa) Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Mój wkład w powstanie pracy polegał na autorstwie koncepcji pracy oraz opracowaniu przeglądu danych na temat roli reakcji Łukasiewicza-Jarisha-Heixheimera w tworzeniu nadwrażliwości i alergii na penicylinę. Samodzielnie napisałem manuskrypt, zebrałem cytowane piśmiennictwo byłem autorem do korespondencji.

b) Po uzyskaniu STOPNIA NAUKOWEGO dr. n.med.

- 12) **Zdziarski P.:** Role of drug impurities in immunogenicity of substandard drug in: *Immunology 2004: autoimmunity, genetic and degenerative disorders, malignancies, and transplantation*; Montreal : Medimond, 2004; s.331-336 ISBN: 978-88-7587-070-6 · Wkład -100%

Nagrodzona na Kongresie immunologii w Montrealu praca opisująca wpływ immunomodulujący zanieczyszczeń leku.

- 13) Zdziarski P. Nadwrażliwość na preparat farmaceutyczny – opis przypadku Pol. Merk. Lek. 2004; 16: 378-80 (praca oryginalna) Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

Mój wkład polegał na zaobserwowaniu i udokumentowaniu roli substancji pomocniczych i zanieczyszczeń z procesu technologicznego na powikłania zapalne i objawy reakcji nadwrażliwości. Pacjent mimo alergii po zastosowaniu Penicillinum crystallisatum dobrze tolerował preparat penicyliny innego producenta. Samodzielnie prowadziłem pacjenta, wykonałem testy skórne, badanie chromatograficzne preparatu, napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 14) Zdziarski P. T cell response to various benzylpenicillin determinants in healthy and allergic donors. (wydawnictwo książkowe/monografia) In: *13th International Congress of Immunology* Ed. Kalil J, Cunha-Neto E., Rizzo L.V. Medimond S.r.l. Bologna 2007 p.291-298¹ Mój wkład szacuję na -100% .

W pracy opisałem istotną różnicę w determinantach antygenowych i odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów między osobami z alergią i dobrą tolerancją leczenia. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji, zapewniłem środki finansowe na eksperymenty i opłacenie publikacji.

- 15) Zdziarski P. Transplantacja komórkowa – alternatywa dla ortotopowego przeszczepu wątroby. – Pol. Merk. Lek. 2007; 23: 297-301 Mój wkład szacuję na 100%

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

¹ Volume ISBN 978-88-7587-379-0 (wersja książkowa)

CD ISBN 978-88-7587-380-6 (elektroniczna)

W pracy podsumowałem próby i badania zmierzające do przeszczepiania hepatocytów. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji, opłaciłem publikację.

- 16) Zdziarski P. Passive blood anaphylaxis: substandard immunoglobulins are a source of passive anaphylactic reaction In: *2nd European Congress of Immunology* Editor: Schmidt R.E. MEDIMOND S.r.l. Bologna, Italy 2009 p.345-354
Volume: ISBN 987-88-7587-522-0; CD: ISBN 987-88-7587-523-7 (wyd książkowe) Mój wkład 100%

W pracy opisałem niekontrolowaną reakcję pod wpływem wadliwie wyprodukowanej immunoglobuliny. Opłaciłem badania, publikację, byłem autorem do korespondencji.

- 17) Zdziarski P. Suchnicki K. Role of Chemokine Signaling In pathogenesis of Good syndrome –a preliminary study In: *2nd European Congress of Immunology* Editor Schmidt R.E. MEDIMOND S.r.l. Bologna, Italy 2009 p.203-210
Volume: ISBN 987-88-7587-522-0; CD: ISBN 987-88-7587-523-7 (wydawnictwo książkowe) Wkład 80%

Wstępny opis przypadków rzadkiego niedoboru odporności z rolą krążenia limfocytów. Koncepcja pracy, prowadziłem badania (część kliniczną z pobraniem próbek), napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji.

- 18) Zdziarski P, Dworacki G, Korzeniowska-Kowal A, Ziemińska K. Role of chemokine signalling in the pathogenesis of Good's Syndrome-case reports, clinical characterization from single-centre *Immunome Res* 2016, 12:2 Mój wkład szacuję na 70%

W pracy opisałem pacjentów z rzadkim, dotychczas powierzchownie opisanym pierwotnym niedoborem odporności i rolę spalonego krążenia limfocytów. Samodzielnie napisałem manuskrypt, byłem autorem do korespondencji, uczestniczyłem w korekcie pracy, zgromadziłem dane kliniczne. Praca jest kontynuowana: jest przedmiotem badania pod moim kierunkiem przy współpracy z Zakładem Immunologii Klinicznej UMP Poznań.

- 19) Zdziarski P, Gamian A, Majda J, Korzeniowska-Kowal A. Passive blood anaphylaxis: subcutaneous immunoglobulins are a cause of ongoing passive anaphylactic reaction. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 Sep 15;13:41. doi: 10.1186/s13223-017-0213-x.

Opis długotrwanie utrzymującej się reakcji miejscowej i ogólnoustrojowej pod wpływem podskórnych immunoglobulin, ukazanie wielomiesięcznego półokresu alloogenicznego IgE in vivo, pierwsze doniesieni ukazujące kliniczny odpowiednik reakcji Prausnitza i Küstnera

Mój wkład obejmował Zgromadzenie danych klinicznych, próbek leku, napisanie manuskryptu, korekta i pełnienie roli autora do korespondencji

- 20) Nawrot U, Kurzyk E, Arendrup MC, Mroczynska M, Włodarczyk K, Sulik-Tyszka B, Wróblewska M, Ussowicz M, **Zdziarski P**, Niewinska K, Brillowska-Dabrowska A. Detection of Polish clinical *Aspergillus fumigatus* isolates resistant to triazoles *Med Mycol.* 2018; 56: 121-124 Mój wkład szacuję na 8%

IF: 2.851 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

Opis pacjentów z trudną w leczeniu infekcją oportunistyczną (częste powikłanie śmiertelne), która pojawia się coraz częściej w populacji polskiej wobec nadużywaniu tanich leków triazolowych. Uczestniczyłem w koncepcji i

- Filtr FPW-50 i FPW-350, mobilne Laboratorium Badania jakości wody Ministerstwo Obrony Narodowej 2013-2015 w ramach zadań zleconych WITI: wykonawca (niejawne) –2015- 2021r
- Zespół pompowo – filtrujący FPW-50 oraz FPW-350 –Partner System Sp. z o.o. (21012-2021) –badanie efektywności filtrów, funkcja: wykonawca, członek zespołu WITI
- Leczenie zespołu sztywności uogólnionej (2012-nadal) –Kierownik, badanie prospektywne z próbą kohorty (na świecie opisano tylko 9 osób leczonych rituximabem: *Cureus*. 2017 Jun; 9(6): e1387.)
- Leczenie limfoidalnego zapalenia płuc rituximabem (2016-nadal) – (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02789397) element publikacji *Front.Pharmacol*. 2019 . 9: 1559 doi: 10.3389/fphar.2018.01559
- Projekt:Analiza właściwości strukturalnych macierzy biofilmu tworzonego przez drobnoustroje oraz tolerancji biofilmu tworzonego przez patogeny na środki przeciwdrobnoustrojowe (2018- nadal): udział w badaniu mikrobiomu dróg oddechowych, część kliniczna Fundusz Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich, element m.in. publikacja *Med Mycol*. 2018; 56: 121-124 oraz publikacja w *Frontiers pharmacology 2022* z cyklu–gł wykonawca (nadzór nad częścią kliniczną)

d) Wyróżnienia i nagrody wynikające z działalności naukowej i organizacyjnej

- 1) XXIII Konferencja Naukowa Studenckich Towarzystw naukowych Łódź 1994 –Nagroda II stopnia za pracę Współistnienie alergii pokarmowych i wziewnych u chorych na skazę atopową
- 2) XXV Konferencja Naukowa Studenckich Towarzystw naukowych Łódź 1994 –dwie nagrody:
 - a) Nagroda I stopnia na sesji medycyny doświadczalnej za pracę Mechanizmy nadwrażliwości na penicylinę
 - b) Nagroda II stopnia na sesji klinicznej za cykl prac poświęconych alergii.
- 3) Nagroda Rektora Wojskowej Akademii Medycznej za najlepszą pracę doktorską (2002)
- 4) Wyróżnienie pracy Role of drug impurities in immunogenicity of substandard drug na XII Kongresie Immunologii w Montrealu (2004)
- 5) 2002-2005 –Kierownik Zespołu Rozpoznania Biologicznego Wojskowego Ośrodka Medycyny Prewencyjnej Wrocław: odznaczenie brązowym medalem *Sily Zbrojne w Służbie Ojczyzny*
- 6) Wyróżnienie pracy T cell response to various benzylpenicillin determinants in healthy and allergic donors na XIII Kongresie Immunologii w Rio de Janeiro (2007)
- 7) 2nd European Congress of Immunology Berlin 2009-wyróżnie 2 prac
 - a) Passive blood anaphylaxis: substandard immunoglobulins are a source of passive anaphylactic reaction
 - b) Role of Chemokine Signaling In pathogenesis of Good syndrome –a preliminary study
- 8) 2016 –wyróżnienie pracy “*A Case of Stiff Person Syndrome: Immunomodulatory Effect of Benzodiazepines Successful Rituximab and Tizanidine Therapy*”

has been selected to be featured in issue of World Biomedical Frontiers, because of its innovation and potential for significant impact. World Biomedical Frontiers² [ISSN: 2328-0166]

9) Praca: *Passive blood anaphylaxis: subcutaneous immunoglobulins are a cause of long-lasting passive anaphylactic reaction* wybrana do opublikowania przez prestiżowe czasopismo poświęcone ważnym w skali światowej działaniom ubocznym (*Reactions* 2017; 1676, 162-4).

e) Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

- 1) Członek Zarządu Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
- 2) Członek ESID –European Society for Immunodeficiency
- 3) Członek CECOG –Central European Cooperative Oncology Group

f) wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej

- Udział w tworzeniu i opisanu jednolitych grup pacjentów oraz tworzeniu koszyka świadczeń gwarantowanych na zlecenie min. Zdrowia Zbigniewa Religi (2006)
- Sprawozdanie z aktualnej sytuacji pacjentów dorosłych, udział w obradach na potrzeby Sejmowej Komisji ds. praw Pacjenta (maj 2016)
- MON: Badania i modernizacja filtrów i laboratorium badania jakości wody (2005-2022)
- Ekspertyzy immunologii klinicznej i chorób zakaźnych na potrzeby Władzy Sądowniczej (w szczególności SO Poznań-8 ekspertyz, SO Wrocław -2, SR Zielona Góra -1 Leszno-1)
- 2021 -na potrzeby Marszałka Województwa Dolnośląskiego i restrukturyzacji szpitali (DCOPiH) wykonałem opracowanie: *POTRZEBY IMMUNOLOGII KLINICZNEJ W DOBIE COVID-19 Zarys problemu, aktualny stan, podstawy prawne.*

g) recenzowanie projektów oraz publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych

Na potrzeby czasopism z *Web of Science*: ogólnomedycznych (*Medicine*), związanych z infekcjami oraz immunotransplantacyjnymi (*Transplantation*) wielokrotnie recenzowałem prace, jestem zarejestrowanym recenzentem w bazie publons (Reviewer publons.com/a/1317361/) –wg wykazu:

- ✓ Reviewed for *Medicine* –ogółem 20 recenzji
- ✓ Reviewed for *IJMS* -2 recenzje
- ✓ Reviewed for *Transplantation* -1
- ✓ Reviewed for *Japanese Journal of Infectious Diseases*-1
- ✓ Reviewed for *CMAJ* -2 prace
- ✓ Reviewed for *Pol J Biochemistry* -1 praca

Redaktor główny topic *CASE REPORTS IN PULMONARY PHARMACOLOGY*

na potrzeby *Frontiers pharmacology 2022*

² World Biomedical Frontiers (Scientific organisation – founded in 2012 and headquartered in New York, USA – is an organization that focuses on cutting-edge biomedical research from around the Globe)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

a. Działalność Dydaktyczna:

1999-2005 -Doroczne szkolenia Bezpieczeństwa i Higieny Pracy w podległych jednostkach wojskowych z uwzględnieniem specyfiki czynników szkodliwych

2000-2005 -Szkolenia z zakresu broni biologicznej dla jednostek Śląskiego Okręgu Wojskowego,

-Rola Zespołu Rozpoznania Biologicznego i wczesnego wykrywania zakażeń

2005-2015 -Kwartalne wykłady i szkolenia z zakresu zakażeń szpitalnych na oddziale transplantacyjnym i obsługującym pacjentów immunoniekompetyentnych.

2020-2021 –Szkolenie pracowników i personelu odpowiedzialnego za szczepienia (Silesian Medical Care) w okresie Pandemii

b. Kursy/seminaria

-Wykłady na warsztatach/konferencjach specjalistycznych

1. Alergie na antybiotyki –diagnostyka i leczenie. XV Ogólnopolskie Sympozjum szkoleniowe i Warsztaty Alergologiczne Dobieszków 2004
2. **Gwarantowany koszyk w ramach Jednolitych Grup Pacjentów** Konferencja Sekcji pierwotnych niedoborów odporności PTIDiK Kuriata 2009
3. Immunoglobuliny, substytucja: doświadczenia własne: Zjazd Sekcji pierwotnych niedoborów odporności PTIDiK Wrocław 2010
4. Zdziarski P. Innowacyjność w immunoterapii (raport w ramach zjazdu PTOK 2020)

-Wykłady na kursach specjalizacyjnych z immunologii klinicznej:

1. Kalendarz szczepień: zadania, realizacja, weryfikacja efektów DCTK Wrocław XI 2008
2. Postępowanie w niedoborach odporności humoralnej – leczenie dożylnymi preparatami gamma globulinowymi DCTK Wrocław IV 2008
3. Znaczenie plazmaferezy i cytaferazy komórkowej w leczeniu immunopatii człowieka DCTK Wrocław 2010
4. Zasady rozpoznawania na podstawie kryteriów diagnostycznych obowiązujących w UE DCTK Wrocław 2011
5. Immunoglobuliny substytucyjne – nie do końca takie same farmaceutyki Część I –efektywność, standaryzacja DCTK Wrocław 2012
6. Autoprzeciwičila przeciwko neuronowym przekazywaczom DCTK Wrocław 2014
7. Praktyczna ocena skuteczności substytucji immunoglobulinowej i plazmaferezy terapeutycznej DCTK Wrocław Kwiecień 2015

Aktywny udział w konferencjach (plakat, doniesienie):

1. Prace i doniesienia w ramach Studenckiego Towarzystwa Naukowego
 - a) Zdziarski P.: Współistnienie alergii wziewnych i pokarmowych u chorych ze skazą atopową - XXIII Ogólnopolska Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1994.
 - b) Zdziarski P.: Komputerowy odczyt testów skórnych - IV Międzynarodowa Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1995.
 - c) Zdziarski P.: Diagnostyka alergologiczna obawy i nadzieje - IV Międzynarodowa Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1995.
 - d) Zdziarski P.: Ocena białych tzw. linii dermatoglicficznych we wstępnej diagnostyce alergii - IV Międzynarodowa Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1995.
 - e) Zdziarski P.: Aktualne znaczenie kliniczne podwyższonego poziomu IgE w alergii /nagrodzona/ - XXV Ogólnopolska Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1996.
 - f) Zdziarski P.: Mechanizmy nadwrażliwości na penicylinę - XXV Ogólnopolska Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1996.
 - g) Zdziarski P.: Ocena wrażliwości na penicylinę w badaniach in vitro /nagrodzona/ - XXV Ogólnopolska Konferencja Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź, 1996.
2. Zdziarski P.: Zakażenie jako czynnik patogenetyczny nadwrażliwości na penicylinę *Alerg. Astma. Immunol. Przegł. Klin* 1999, 4 (supl. 1), 92
3. Zdziarski P. Role of penicillin binding protein in penicillin allergy *Scand J Immunol* 2001, 54, supplement 1, Wed.4.18/866
4. Zdziarski P., Simon K.: Transitory false negative serologic markers of hepatitis B virus infection in spite presence of viral DNA-case report.– 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Abstr No EASL38.000645 March 29-April 1, 2003. Istanbul, Turkey. *J Hepatol.* 2003 Apr;38 Suppl(2):1-237.
5. Zdziarski P. Role of drug impurities in immunogenicity of substandard drug. *Clinical and Investigative Medicine*, August 2004 Vol. 27 No. 4, M 36/73 Abstract No. 951940
6. Zdziarski P. Morphometric Analysis of Phytohaemagglutinin-Induced Lymphocyte Stimulation *Clin Invest Med*, August 2004 Vol. 27 No. 4, Th 24/175 Abstract No 956316
7. Zdziarski P. Alergie na antybiotyki –diagnostyka i leczenie. w: *Alergia wziewna i pokarmowa na pleśnie XV Ogólnopolskie Sympozjum szkoleniowe i Warsztaty Alergologiczne Dobieszaków 2004* str 13-15
8. Zdziarski P. T cell response to various benzylpenicillin determinants in healthy and allergic donors. 13th International Congress of Immunology Rio de Janeiro Brazil 21-25 August 2007 p.2007-P-2567-ICI Abstract A-136-0043-02374 page 363
9. Zdziarski P. Suchnicki K. Intravenous immunoglobulin dosage on the basisi pharmacokinetic model XIII Kongres Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej I Klinicznej Kraków 14-17 V 2008 poster 328 page 73

10. Zdziarski P, Suchnicki K., Lange A. Role of chemokine signaling in the pathogenesis of Good's syndrome - a preliminary study 2nd European Congress of Immunology Berlin 2009 Abstr No. PC03/16 page 348
11. Zdziarski P., Majda J. Passive blood anaphylaxis: substandard immunoglobulins are a source of passive anaphylactic reaction 2nd European Congress of Immunology Berlin 2009 Abstract No PD11/27 p. 393
12. Zdziarski P. Fatal outcome of hepatitis B virus infection In patient with common variable immunodeficiency in spite of high anti-HBs titre 40th Annual Conference of the German Society for Immunology, Leipzig 2009 ID-110 page 76
13. Zdziarski P. Coeliac Disease (CD) as a source of secondary hipogammaglobulinemia with selective IgG deficiency XIV Zjazd Polskiego towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej Gdańsk 2011 S21/1959 page 57
14. P. Zdziarski - *Analysis of β -lactam antibiotics stability in aqueous solutions: clinical and environmental consequences* Polish-Ukrainian Weigl Conference „From microbiology to synthetic biology” 18-20 May 2011
15. Suchnicki K., Zdziarski P., Turlej E., Lange A Analysis of the incidence of antinuclear antibodies in post allo-HSCT setting with respect to HLA type and the degree of donor-recipient match. Practical Aspects of Donor-Recipient Matching in HSCT Wrocław 2012
16. Lange.A, Gruszecka B, Dłubek D Zdziarski P, Zdziarski R. Intrabone injection of donor lymphocytes is effective in healing leukemic lesions in BCR ABL patients relapsed post HSCT 3rd International CANCER IMMUNOTHERAPY & IMMUNOMONITORING Conference CITIM-2013 April 22-25, 2013 Krakow, Poland
17. P. Zdziarski, A. Lange, D. Dlubek, K. Suchnicki Lymphoid Intestinal Pneumonia in CVID -oligoclonal expansion of lymphocytes with preferential CMV-specific immune response and lymphorpoliferative disease promotion. Successful rituximab therapy XV International Congress of Immunology Milano 2013 Control/Tracking Number: 2013-A-1416-ICI
18. Zdziarski P. Viral hepatitis in patient with common variable immunodeficiency –clinical and immunological implications. XV Zjazd Polskiego towarzystwa Immunologii Doświadczalnej I Klinicznej Wrocław 2014
19. Zdziarski P. Dworacki G. Jaskuła E. Salmonella Enterica in CVID as a Probe Host-Bacteria Interaction in Inflammatory Bowel DiseaseThe 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2014), ESID-0830 J Clin Immunol (2014) 34 (Suppl 2):S139–S515 DOI 10.1007/s10875-014-0101-9 Abstr 328 page 1015
20. ZdziarskiP. Jaskuła E, Dłubek D, Suchnicki K, Tarnowska A, Lange J Poor CD4CD25HIGH lymphocytes recovery post hematopoietic Stamm cells transplantation associated with donor CMV IgG antibodies negativity and patients immunoglobulin reconstitution and affects patients outcome Abstr 149 page 673
21. Zdziarski P. SPS syndrome European 4th European Congress of Immunology in Vienna, Austria 2015 poster board number (as well as presentation number in the abstract book) is: P.D.27.10,
22. Zdziarski P. Thymoma with hipogammaglobulinaemia – Good syndrome as a example of rare lymphoproliferative: new perspective and therapeutic options without surgery. International PID CongressWiena 2015

23. Paściak M, Zdziarski P., Maćkiewicz K., Gamian A. Oral Microbiome of patient with mouth ulcers after steroid therapy. 7 th International Weigl Conference, Lviv, Ukraine, September 26-29, 2017, s.135
<http://www.cellbiol.lviv.ua/downloads/USCB-2017-Weigl-ABook.pdf>
24. Kurzyk, EM; Nawrot, U, Mroczynska, M , Włodarczyk, K ., Ussowicz, M., Zdziarski, P., Arendrup MC., Brillowska-Dabrowska A.. Detection of clinical *Aspergillus fumigatus* isolates resistant to triazoles. *Mycoses* 2015 Vol.58 suppl.4; s.53-54 poz.P006 7th Trends in Medical Mycology. Lisbon (Portugal), 9-12 October 2015.
25. Korzeniowska-Kowal A, Zdziarski P, Tobiasz A, Kozub K, Paściak M, Gamian A. Wykorzystanie metody MALDI biotyper do szybkiej identyfikacji mikroorganizmów obecnych w zakażeniu jamy ustnej pacjentki z cukrzycą i zapaleniem tarczycy. II OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA "Drobnoustroje w świecie człowieka - Drobnoustroje oportunistyczne" Bydgoszcz, 20-21 maja 2016
26. Paściak M, Zdziarski P, Kozub K, Korzeniowska-Kowal A, Gamian A. Mikrobiota pacjenta z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID) i zespołem nadlepkości – identyfikacja za pomocą MALDI-Biotyper II OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA "Drobnoustroje w świecie człowieka - Drobnoustroje oportunistyczne" Bydgoszcz, 20-21 maja 2016 r
27. Zdziarski P., Gamian A.: Lymphoid Interstitial Pneumonia in Common Variable Immune Deficiency –disease monitoring, therapeutic options with pleiotropic effects of rituximab regimens. International Congress Immunooncology Wiena 25-06-2018 (Poster Board #49) page 53
28. Zdziarski P. *Veillonella* spp. in tumor: tripartite interaction bacteria ↔ tumor ↔ patient Polska Grupa Raka Płuca 2019
29. Zdziarski P. Dworacki G. Outcome of 6 patients with Good's syndrome. rare coincidence combined immunodeficiency and secondary cancer from the single centre perspective *Eur. J. Immunol.* 2019. 49 (Suppl. 3): 1–222 Abstr LB127
30. Zdziarski P. Innowacyjność w immunoterapii. Materiały zjazdu PTOK 2020

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6

Moja kariera zawodowa była początkowo silnie związana z siłami zbrojnymi, nieistniejącą już Wojskową Akademią Medyczną, której byłem absolwentem, i zlikwidowanym Oddziałem Zakaźnym 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego, gdzie po 3 latach uzyskałem specjalizację I stopnia (2000). Późniejszy okres zatem to praca na stanowiskach wymagających dużego doświadczenia w tematyce chorób zakaźnych (Wojskowy Inspektor Sanitarny, Kierownik Zespołu Rozpoznania Biologicznego -w zawodowej służbie do 2005). Część dotycząca działalności naukowej (w tym dydaktycznej) w czasie zawodowej służby wojskowej oraz późniejszych badań w Wojskowym Instytucie Techniki Inżynierskiej jest ujęta w zestawieniu w sposób ogólny, gdyż badania te i informacje o szkoleniach objęte są klauzulą tajemnicy państwowej. W okresie służby zostałem uhonorowany przez Ministra Obrony Narodowej wcześniejszym awansem na wyższy stopień oficerski oraz odznaczeniem resortowym *Sily Zbrojne w Służbie Ojczyzny*.