

2010 04 13
Kraków, 25 marca 2018 r.

Prof.dr hab. med. Maciej Siedlar
Zakład Immunologii Klinicznej
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski UJCM
Ul. Wielicka 265
30-663 Kraków

Dotyczy: pismo nr: ASKADRY/24/2018 z dnia 26.02.2018 r.

Recenzja dotycząca osiągnięcia naukowego: „Kliniczne i immunologiczne wykładniki astmy u sportowców” oraz istotnej aktywności naukowej dr n. med. Marcina Kurowskiego, w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

Dr n. med. Marcin Kurowski zatrudniony jest w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi – Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, na stanowisku naukowym adiunkta. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2004 r. na podstawie rozprawy p.t.: „Farmakoprofilaktyka objawów sezonowego alergicznego nieżytu nosa z zastosowaniem leku antyleukotrienowego i wybranych leków przeciwhistaminowych”, wykonanej pod opieką naukową prof. dr hab. med. Pawła Górskiego. Jest specjalistą w dziedzinie chorób wewnętrznych i alergologii.

Do oceny przedłożono osiągnięcie naukowo-badawcze p.t.: „Kliniczne i immunologiczne wykładniki astmy u sportowców” stanowiące cykl pięciu monotematycznych publikacji znajdujących się w bazie JCR, o łącznej punktacji IF=8,782 oraz MNiSW=212 pkt. Dominującą rolę Habilitantki w powstaniu większości z nich potwierdzają oświadczenia współautorów powyższych prac. Podstawowym problemem naukowym omawianym w przedstawionych badaniach była próba oceny nie w pełni poznanych uwarunkowań związanych z występowaniem astmy u sportowców ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej.

W pierwszym etapie przeprowadzonych badań wykazano, że u sportowców wyczynowych częstość występowania objawów typowych dla astmy i alergii układu oddechowego znacznie przewyższa częstość rozpoznań tych schorzeń.

Niedodiagnozowanie astmy i alergii u uprawiających sport wyczynowo może wpływać na osiągnięte wyniki oraz znacząco upośledzać jakość życia sportowców. Następnie Habilitant dowiódł, iż w grupie młodzieży uprawiającej wyczynowo pływanie bądź zapasy intensywny, regularny wysiłek fizyczny – zwłaszcza wykonywany w niekorzystnych warunkach środowiskowych – może mieć negatywny wpływ na drogi oddechowe i prowadzić do rozwoju nieswoistej nadreaktywności oskrzeli będącej wykładnikiem przewlekłego stanu zapalnego. Co ciekawe, zwraca uwagę brak związku dodatnich wyników próby odwracalności obturacji, jak również nieswoistej wziewnej próby prowokacyjnej, z obecnością deklarowanych przez sportowców objawów typowych dla astmy i alergii dróg oddechowych. Kandydat sugeruje, iż wytłumaczeniem tej paradoksalnej rozbieżności może być mylna interpretacja przez sportowców objawów nominalnie chorobowych, uważanych przez nich za normalne objawy związane ze zmęczeniem spowodowanym intensywnym treningiem lub rozwojem przewlekłych zmian zapalnych w drogach oddechowych, których jedynym klinicznym wykładnikiem jest ich nadreaktywność na bodźce nieswoiste. Konkludując, Habilitant twierdzi, że próba odwracalności obturacji oskrzeli oraz wziewna próba prowokacyjna z metacholiną mają ograniczoną wartość diagnostyczną w odniesieniu do astmy indukowanej wysiłkiem (*Clin Respir J* 2016; 10: 231-238; *Alergia Astma Immunologia* 2014; 19 (3): 165-169).

Następnie Habilitant skupił się nad badaniami oceniającymi stężenia białka CC16 w surowicach krwi sportowców wyczynowych, jak również poszukiwaniem związku pomiędzy stężeniem CC16, a obecnością objawów astmy i alergii, infekcji układu oddechowego oraz wykładnikami swoistej humoralnej odpowiedzi na infekcję wybranymi patogenami oddechowymi. Wyniki badań zawarto w pracy: *Respir Res* 2014 Apr 15;15:45. W przedmiotowej publikacji udowodniono, iż zmniejszone stężenie białka CC16 (posiadającego właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne oraz wykorzystywanego do oceny stopnia uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych) może przyczyniać się do zwiększonej podatności na infekcje układu oddechowego u osób uprawiających regularnie wysiłek fizyczny na poziomie wyczynowym. Pośrednio, na immunomodulujące właściwości CC16 może także wskazywać dodatnia korelacja surowiczego stężenia tego białka oraz przeciwciał klasy IgG swoistych dla wybranych patogenów powodujących infekcje układu oddechowego. Fakt, że istotnie pozytywne korelacje obserwowano przede wszystkim u sportowców atopowych, sugeruje – w kontekście niestwierdzenia różnic między

stężeniami CC16 u sportowców atopowych i nieatopowych – możliwą rolę atopii, jako czynnika modyfikującego *per se* odpowiedź immunologiczną na wirusowe patogeny oddechowe.

Kontynuując omówione wyżej badania, prowadzone teraz w grupach sportowców uprawiających zarówno zimowe, jak i letnie dyscypliny wytrzymałościowe w niekorzystnych warunkach atmosferycznych, wykazano istotny wpływ epizodu ostrego, intensywnego wysiłku na powstanie stanu zapalnego w drogach oddechowych. Fakt ten potwierdziła wysoka częstość dodatnich wyników nieswoistych wziewnych prób prowokacyjnych z metacholiną w zimowym okresie treningowym. Z kolei, zwiększony surowiczy poziom IL-1ra odzwierciedlał fakt przewlekłej, długotrwałej ekspozycji na niską temperaturę otoczenia podczas jazdy szybkiej na lodzie. Wzrost surowiczego poziomu IL-1ra, jako czynnika przeciwzapalnego, był obserwowany w odpowiedzi na rozwój zapalenia stymulowanego zarówno wysiłkiem fizycznym, jak i niekorzystnymi warunkami otoczenia. Ze względu na zjawisko, iż stężenie IL-1ra wzrastało wraz ze spadkiem temperatury tylko w zimowym okresie treningowym, można przypuszczać, iż poziom stężenia IL-1ra jest – przynajmniej w części – markerem zmian zapalnych indukowanych przez ekspozycję na zimne powietrze. Obciążenie wysiłkiem było podobne zimą i latem, w związku z tym niekorzystne warunki atmosferyczne, w których odbywa się trening, mogą przyczyniać się do rozwoju zapalenia niezależnie od natężenia wykonywanego wysiłku. W badanej grupie sportowców zwiększone stężenia IL-1ra obserwowano u osób negujących występowanie częstych infekcji układu oddechowego. Z kolei białko szoku cieplnego HSPA1 stanowi sygnał niebezpieczeństwa (danger signal) aktywujący mechanizmy nieswoistej odpowiedzi odpornościowej (dotyczącej m.in. komórek NK i monocytów/makrofagów). Opisywano jego uwalnianie pod wpływem ostrych bodźców stresowych, m.in. wysiłku fizycznego. Prezentowane badania dowiodły, że nie tylko ostry, lecz także powtarzalny, przewlekły wysiłek fizyczny może indukować syntezę białek szoku cieplnego. W badanej grupie szczególnie widoczne było to podczas zimowego sezonu treningowego. Również podwyższone stężenia sCD14, bez względu na sezon treningowy, odzwierciedlały przewlekłą stymulację procesu zapalnego związaną z intensywnym wysiłkiem fizycznym. Nie obserwowano związku sCD14 z deklarowaną podatnością na infekcje oddechowe, co jest zjawiskiem odmiennym niż opisywane przez innych autorów, którzy wiązali zwiększone stężenie sCD14 ze

wzrostem podatności na infekcje wskutek modyfikacji odpowiedzi na bakteryjne lipopolisacharydy. (*Arch Med Sci. 2018 Jan; 14 (1):60-68*).

W kolejnej pracy badano wpływ wysiłku fizycznego na obecność wybranych cytokin i białek nieswoistej odpowiedzi zapalnej w drogach oddechowych. Oceniano stężenia TNF- α , IL-1ra, IL-10, HSPA1 oraz sCD14 w kondensacie powietrza wydychanego (EBC) oraz popłuczynach nosowych. Badano zmiany stężeń wymienionych białek pod wpływem narażenia zarówno na ostry, krótkotrwały, jak i przewlekły intensywny wysiłek fizyczny w trzech grupach: u sportowców wyczynowych (pływaków i łyżwiarzy szybkich), u chorych na astmę niewykonyjących regularnie wysiłku sportowego oraz u osób zdrowych, również niećwiczących regularnie. Materiał do badania pobierano przed i po prowokacji wysiłkiem fizycznym na bieżni, w okresach zwiększonej i zmniejszonej aktywności treningowe (*Adv Med Sci 2017 Aug 16;63(1):79-86*). Habilitant wykazał po raz pierwszy obecność HSPA1 i sCD14 w EBC oraz obecność HSPA1 w wydzielinach nosowych, a także potwierdził obecność sCD14 w tychże wydzielinach. W odniesieniu do stężeń HSPA1, sCD14 oraz IL-10 w EBC i wydzielinach nosowych nie zaobserwował różnic ani zależności między grupami. Analiza i porównanie stężeń HSPA1 i sCD14 w dolnych drogach oddechowych w poszczególnych grupach wykazała, że obecność tych białek w EBC nie ma związku z ostrym bądź przewlekłym stanem zapalnym. Jednakże Kandydat stwierdził podobny charakter zaburzeń równowagi między poziomem prozapalnego TNF- α , a przeciwzapalnego IL-1ra w dolnych drogach oddechowych, zarówno u chorych na astmę, jak i u sportowców wyczynowych. Może to wskazywać, iż w dolnych drogach oddechowych u sportowców toczy się przewlekły proces zapalny, którego wykładnikiem jest zwiększone stężenie prozapalnego TNF- α i zmniejszone stężenie przeciwzapalnego IL-1ra w kondensacie powietrza wydychanego. Zaburzenie równowagi stężeń cytokin pro- i przeciwzapalnych w dolnych drogach oddechowych u sportowców jest podobne do dysproporcji obserwowanych u chorych na astmę, natomiast różni się istotnie od obserwowanych u osób zdrowych nieuprawiających regularnego wysiłku fizycznego.

Obserwacje te otwierają pole do dalszych, interesujących dociekań naukowych, zwłaszcza odnośnie mechanizmów immunoregulacyjnych operujących w dolnych drogach oddechowych u osób poddawanych dużym obciążeniom fizycznym, niekoniecznie będących sportowcami wyczynowymi. Świadczą również o tym, iż uprawianie sportu na poziomie wyczynowym nie jest obojętne dla zdrowia.

Przedstawione wyniki są interesujące, jako osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład Kandydata do dyskusji nad mechanizmami immunologicznych zaburzeń funkcjonalnych związanych z wysiłkiem fizycznym, zwłaszcza w kontekście coraz powszechniej występującej dysregulacji odpowiedzi odpornościowej leżącej u podstaw rozwoju objawów uważanych za charakterystyczne dla klinicznie jawnych postaci astmy oskrzelowej. Analizy przeprowadzone na licznych grupach pacjentów gwarantują wiarygodność prezentowanych wniosków.

Odnosnie istotnej aktywności naukowej, według załączonej analizy bibliometrycznej, całkowity dorobek naukowy dr n. med. Marcina Kurowskiego stanowi 14 prac oryginalnych (w tym 12 publikacje z IF) oraz 12 prac poglądowych (w tym 2 publikacje z IF). Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopiśmie wynosi 400 punktów, w tym 288 przypada na prace oryginalne. Całkowity Impact Factor (IF) Jego prac (wg. JCR) wynosi 43,276 punktu, w tym 29,580 przypada na oryginalne prace naukowe Kandydata. Dodatkowo dr Kurowski jest autorem 2 prac poglądowych o wartości 85 punktów MNiSW oraz IF=13,696, 10 prac poglądowych o punktacji MNiSW=27 pkt. oraz 8 rozdziałów w krajowych publikacjach książkowych. Prace Kandydata były cytowane 119 razy (wg. Web of Science Core Collection), indeks Hirscha wynosi 5 (wg. Web of Science Core Collection). Według bazy Scopus, liczba cytowań wynosi 256, a indeks Hirscha – 7. Większość prac powstała po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora nauk medycznych. Prace oryginalne, których jest pierwszym bądź ostatnim autorem posiadają łączną wartość IF=14,887 i 162 pkt. MNiSW. Liczba streszczeń ze zjazdów międzynarodowych wynosi 31, a ze zjazdów krajowych – 13. Liczba publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism wynosi 2. Dorobek ten niestety jest skromny i może być uważany jedynie za granicznie spełniający wymogi stawiane zwyczajowo w postępowaniach habilitacyjnych. Po odliczeniu z całości dorobku naukowego prac, które przez Habilitanta zostały zaliczone do osiągnięcia naukowego, IF Jego oryginalnego dorobku naukowego dotyczącego pełnotekstowych prac naukowo-badawczych (w liczbie 8) wynosi jedynie 20,798 pkt.

Zainteresowania naukowe Kandydata są ściśle związane z konsekwentnie prowadzonymi badaniami dotyczącymi przede wszystkim kwestii immunopatologii odpowiedzi alergicznej, badanych również na poziomie molekularnym. Kandydat zaangażowany był w rozwijanie działalności Pracowni Immunologii Molekularnej

istniejącej w strukturach macierzystej Kliniki. Odnośnie najważniejszych osiągnięć naukowych, Jego badania wykazały m.in. istotnie większą ekspresję alternatywnego transkryptu COX-1 w całej populacji chorych na astmę bez istotnych różnic między chorymi z nadwrażliwością i bez nadwrażliwości na NLPZ. Obecność alternatywnego mRNA COX-1 u osób nadwrażliwych na NLPZ wiązała się ze zwiększoną syntezą i uwalnianiem 15-HETE, co sugeruje udział alternatywnych produktów genu COX-1 w patogenezie astmy z nadwrażliwością na NLPZ. Wykazał również, iż komórki jednojądrzaste krwi obwodowej od chorych ze świeżo rozpoznany RZS cechują się wysoką reaktywnością na stymulację lipopolisacharydami bakteryjnymi, a ekspresja receptorów toll-podobnych jest różna u zdrowych i u chorych na zapalne choroby stawów. W dalszych badaniach Kandydat stwierdził, iż powstanie swoistego uczulenia na alergeny, jak również objawów chorób alergicznych, może być związane z obecnością określonych polimorfizmów w obrębie genów kodujących białka odpornościowej odpowiedzi nieswoistej oraz podlegać modyfikacji w zależności od stopnia ekspozycji na alergen, a także, że komórki nabłonka górnych dróg oddechowych wydzielają IFN- γ pod wpływem stymulacji wirusem paragrypy. Wydzielanie IFN- γ przez komórki nabłonka oddechowego w następstwie infekcji wirusowej stanowić może istotny mechanizm obronny ograniczający destrukcyjny efekt rozwijającego się zapalenia w odniesieniu do otaczających tkanek. Kandydat był także zaangażowany w badanie mające na celu ocenę różnych technik pozyskiwania materiału biologicznego z nabłonka nosa dla oceny zakażeń wirusowych górnych dróg oddechowych.

Część badań przedstawionych, jako osiągnięcie naukowe oraz wchodzących w skład pozostałego dorobku naukowego, prowadzona była w ramach realizowanego od roku 2008 międzynarodowego projektu GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) – sieci doskonałości w ramach 5. Programu Ramowego UE. Habilitant był także współwykonawcą badania A2POLO (Alergia i Astma wśród POLskich Olimpijczyków) w ramach pakietu zadaniowego 2.8 „Allergy, Asthma and Sports”. W latach 2013-2016 był również zaangażowany w projekt Centrum Badań nad Zdrowym Starzeniem (Healthy Aging Research Center – HARC) finansowany przez Unię Europejską. Był kierownikiem zadania (Task Leader) w ramach pakietu zadaniowego “Virtual Research Laboratory and Biobank – increasing the research potential by improving infrastructure (V-Lab)”. W tym samym okresie Kandydat wykonywał zadania badawcze w programie dotyczącym alergii pokarmowej – w

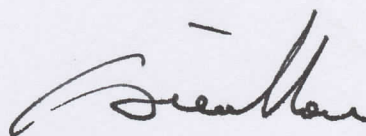
projekcie iFAAM (Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Management) finansowanym w ramach 7. Programu Ramowego Unii Europejskiej, w ramach pakietu zadaniowego WP1 „Early life nutrition and allergy in a EuroPrevall birth cohort”. Był także kierownikiem 1 grantu naukowo-badawczego MNiSW (lata 2011-2015).

Wyniki swoich badań Habilitant przedstawia od wielu lat na krajowych i międzynarodowych zjazdach i konferencjach, przede wszystkim European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Respiratory Society (ERS) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). Habilitant jest od wielu lat czynnym członkiem dwóch międzynarodowych towarzystw alergologicznych (EAACI i ERS) oraz PTA, pełniąc w nich znaczące funkcje. Od roku 2015 jest członkiem komitetów naukowych (Scientific Program Committee) kolejnych zjazdów EAACI. W strukturach EAACI działał w Sekcji Młodych (2005-2009), był sekretarzem (2011-2015) oraz przewodniczącym (2015-2017) Grupy Zainteresowań „Allergy, Asthma and Sports”, a także członkiem grupy zadaniowej „Exercise-induced anaphylaxis”. Od czerwca 2017 jest członkiem zarządu (Board Member) Sekcji Astmy. W ramach PTA był przewodniczącym Sekcji Młodych Alergologów (2005-2009), a od czerwca 2011 jest sekretarzem grupy zainteresowań „Alergia, Astma i Sport”. Za swą działalność naukową uzyskał dwie nagrody – zespołową nagrodę Ministra Zdrowia oraz nagrodę im. Prof. M. Obtulowicza za rozprawę doktorską, a także dwie nagrody za najlepsze doniesienia badawcze na międzynarodowych zjazdach naukowych. Od 2016 roku pełni funkcję Associate Editor w czasopiśmie *Clinical and Translational Allergy*. Recenzował również kilkanaście publikacji naukowo-badawczych w międzynarodowych periodykach alergologicznych.

Dorobek dydaktyczny Kandydata jest istotny. W Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, w swojej macierzystej Jednostce klinicznej, od 2000 roku przygotowuje programy nauczania oraz materiały dydaktyczne, a także samodzielnie prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady z zakresu alergologii, pulmonologii, immunologii oraz immunologii klinicznej dla studentów Wydziału Lekarskiego, wraz z Oddziałem Studiów w Języku Angielskim. Był opiekunem Studenckiego Koła Naukowego, a także kierownikiem 1 specjalizacji w dziedzinie alergologii. Habilitant odbył staże naukowe w Université-Claude-Bernard, Lyon, Francja - stypendium TEMPRA w czasie studiów (luty-czerwiec 1997 r.) oraz w Imperial College, Londyn, Wielka

Brytania – stypendium European Respiratory Society (grudzień 2002 r. – listopad 2003 r.).

Na podstawie analizy przedstawionej mi do oceny dokumentacji, biorąc pod uwagę dorobek naukowy, dydaktyczny, osiągnięcia w zakresie kształcenia kadry medycznej oraz działalność organizacyjną, w zgodzie z art. 16 ust. 4 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, pozwalam sobie wystąpić z wnioskiem do Wysokiej Rady Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. Jerzego Nofera w Łodzi o nadanie dr n. med. Marcinowi Kurowskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.



Prof. dr hab. med. Maciej Siedlar