

Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr n. med. Maciej Ciebiada

AUTOREFERAT

Łódź, 2015

1. **Imię i Nazwisko.**

Maciej Ciebiada

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

- 11.06.2001 - **lekarz medycyny** - dyplom lekarza Nr 14752/14665/2001, Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi), **dyplom z wyróżnieniem**
- 14.02.2006 - **doktor nauk medycznych** - dyplom Nr 2518-4/06-L, uzyskany na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Farmakologiczna modulacja zapalenia za pomocą montelukastu i leków przeciwhistaminowych (desloratadyna, lewocetyryzyna) u chorych na przewlekły alergiczny nieżyt nosa" - promotor: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, **dyplom z wyróżnieniem**
- 27.11.2008 - **specjalista chorób wewnętrznych** - dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych nr 0705/2008.2/202, kierownik specjalizacji prof. dr hab. n. med. Paweł Górski - Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź
- 29.03.2012 - **specjalista pulmonolog** - dyplom specjalisty nr 0739/2012.1/22 w dziedzinie chorób płuc, kierownik specjalizacji dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski - Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź

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

2013 - adiunkt, Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (od 06.2013 adiunkt dydaktyczny)

- 2013 -** starszy asystent, Oddział Kliniczny Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Łodzi
- 2009-2013** adiunkt, Klinika Pulmonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- 2008-2013** starszy asystent, Oddział Kliniczny Pulmonologii i Alergologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Łodzi
- 2006-2009** asystent, Klinika Pulmonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- 2002-2006** Studia Doktoranckie, Klinika Pulmonologii i Alergologii, Akademia Medyczna w Łodzi
- 2001-2002** staż podyplomowy- Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej im N. Barlickiego w Łodzi

4. **Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Cykl 4 publikacji pod zbiorczym tytułem: **Udział limfocytów regulacyjnych w patogenezie zapalenia alergicznego u chorych poddanych immunoterapii swoistej.**

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

- 1) **Ciebiada M**, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Gorski P. Expression of IL-7 receptor in human peripheral regulatory T cells. Archives of Medical Science 2013; 9(3): 555-560. Wydawca: Termedia sp. z o.o. Wydawnictwa Medyczne i Specjalistyczne **(IF z roku publikacji 1.89, punktacja MNiSW 20 pkt)**.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywaniu procedur zgodnie z protokołem badania, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

- 2) **Ciebiada M**, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Histamine type 2 receptor expression on peripheral blood regulatory lymphocytes in patients with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy. American Journal of Rhinology and Allergy 2014; 28(3): 130-135. Wydawca: OceanSide Publications, Rhode Island, USA **(IF z roku publikacji 1.81, punktacja MNiSW 40 pkt)**.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywaniu procedur zgodnie z protokołem badania, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

- 3) **Ciebiada M**, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Górski P. ZAP70 expression in regulatory T cells in allergic rhinitis: effect of immunotherapy. Clinical and Experimental Allergy 2013; 7: 752-761. Wydawca: John Wiley & Sons Ltd, New Jersey, USA **(IF z roku publikacji 4.324, punktacja MNiSW 40 pkt)**.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywaniu procedur zgodnie z protokołem badania, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

- 4) **Ciebiada M**, Cichocki P, Kasztalska K, Majewski S, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Orally exhaled nitric oxide in patients with seasonal allergic rhinitis during natural pollen season. American Journal of Rhinology and Allergy 2012; 26(1): 32-36. Wydawca:

OceanSide Publications, Rhode Island, USA (IF z roku publikacji 1.744, punktacja MNiSW 35 pkt).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, przygotowaniu niezbędnych dokumentów, opracowaniu bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywaniu procedur zgodnie z protokołem badania, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

Łączna punktacja cyklu publikacji zgłaszanych jako osiągnięcie naukowe wynosi IF:

9.768, MNiSW: 135.0.

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

Swoista immunoterapia polega na podawaniu chorym na alergię wzrastających dawek alergenów, na które są uczuleni, aż do dawki maksymalnej, która długotrwale osłabia objawy kliniczne towarzyszące ponownym, naturalnym ekspozycjom na ten alergen. Immunoterapia jest obecnie jedyną metodą leczenia przyczynowego alergii, która może wpływać na przebieg naturalny choroby. Stwierdzono wysoką skuteczność immunoterapii w sezonowej i całorocznej postaci alergicznego nieżytu nosa a także astmy atopowej. Immunoterapia zmniejsza nasilenie objawów i liczbę przyjmowanych leków, poprawia jakość życia chorych. Redukuje ryzyko rozwoju astmy.

Pomimo istotnych korzyści klinicznych nadal nie udało się w pełni wyjaśnić mechanizmów leżących u podstaw odczulania. Nie ustalono wagi poszczególnych form odpowiedzi immunologicznych wzbudzanych w trakcie immunoterapii. Dotychczas sądzono, że dobroczynny efekt takiej formy terapii może wynikać z wytworzenia anergii limfocytów efektorowych, zmiany stężenia immunoglobulin IgE i IgG, wytwarzania tak zwanych

"blokujących" przeciwciał IgG i podniesienia progu wrażliwości komórek efektorowych zapalenia. Sądzono, że za korzystny efekt odpowiedzialne jest przesunięcie równowagi pomiędzy limfocytami efektorowymi w kierunku Th1 i promowanie w ten sposób odpowiedzi cytotoksycznych z jednoczesnym, zależnym od limfocytów Th1, hamowaniem pro-alergiczej odpowiedzi Th2. Badania ostatnich lat dowodzą jednak, że wyżej opisane zjawiska mogą wynikać z przesterowania odpowiedzi immunologicznej na znacznie wcześniejszym etapie interakcji komórkowych. Podawanie podskórne szczepionek nie jest procedurą naturalną i fizjologiczną. Typowy kontakt z alergenem odbywa się w błonach śluzowych a nie w skórze, a dawka alergenu w warunkach naturalnej ekspozycji nie jest taka duża. Podany podczas iniekcji alergen jest przechwytywany przez komórki prezentujące antygen (APC, komórki denrytyczne) w skórze, które po dotarciu do regionalnego węzła chłonnego inicjują odpowiedź immunologiczną. I to właśnie platforma interakcji limfocyta T z komórką APC prezentującą antygen wydaje się być kluczowa w zmianie późniejszej kaskady sygnałowej i oddziaływań międzykomórkowych odpowiedzialnych za korzystny efekt immunoterapii. Zmiana metabolizmu komórek APC (IDO) pod wpływem wysokich dawek alergenów, modyfikacja ekspresji antygenów powierzchniowych na komórkach "platformy" interakcji, odmienne sygnały kostymulujące przy jednoczesnym braku współwystępujących sygnałów zagrożenia sprzyjają preferencyjnemu stymulowaniu limfocytów regulatorowych, czego konsekwencją jest indukcja tolerancji.

Limfocyty regulacyjne stanowią subpopulację limfocytów odpowiedzialnych za zjawisko tolerancji w stosunku do własnych antygenów, jak również warunkują utrzymanie i prawidłowy przebieg ciąży oraz odgrywają kluczową rolę w przyjmowaniu przeszczepów. Hamują aktywację i ekspansję autoreaktywnych limfocytów T. Do limfocytów regulacyjnych, oprócz komórek indukowanych obwodowo w wyniku ekspozycji na egzoantygeny/alergeny

(iTreg) i uwalniających IL-10 (Tr1) należą powstające w grasicy naturalne limfocyty regulacyjne (nTreg; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺). nTreg są najważniejszymi komórkami odpowiedzialnymi za rozwój i utrzymanie tolerancji immunologicznej. Stanowią 5-10% wszystkich komórek CD4⁺. Charakteryzują się konstytutywną ekspresją receptora błonowego dla IL-2 (IL-2R) – CD25, a także antygenu związanego z cytotoksycznością limfocytów T (CTLA-4; cytotoxic T lymphocyte-associated antygen 4) i genu indukowanego glikokortykosteroidem związanego z rodziną receptora TNF (GITR; glucocorticoid- induced TNF receptor family- related gene). Naturalne limfocyty regulacyjne wykazują także stałą, wysoką ekspresję czynnika transkrypcyjnego Foxp3. Transdukcja Foxp3 indukuje ekspresję CD25, CTLA4 CD103 i GITR w limfocytach, natomiast ekspresja Fox p3 w limfocytach CD4⁺CD25⁻ stymuluje różnicowanie tych komórek w kierunku CD4⁺CD25⁺ wykazujących właściwości immunoregulacyjne. Limfocyty regulacyjne wywierają efekt immunosupresyjny poprzez bezpośredni kontakt i w sposób zależny od antygenu CTLA-4 (prawdopodobnie niezależnie od IL-10 i TGF β), także za pośrednictwem IL-10 i TGF β (niezależny od CTLA-4) oraz przez zależną od CTLA-4 komórek Treg indukcję indolamino 2,3 dioksygenazy (IDO) w komórkach prezentujących antygen.

Pomimo licznych badań nad limfocytami regulacyjnymi w ostatnich latach, nadal nie udało się wyjaśnić dokładnie ich roli w przesterowaniu odpowiedzi immunologicznej w trakcie immunoterapii. Jednym z największych problemów w ich ocenie stanowi bariera w identyfikacji i izolowaniu nieuszkodzonych limfocytów Treg. Użycie znajdującego się wewnątrzkomórkowo czynnika transkrypcyjnego FoxP3 markera limfocytów Treg wiąże się z koniecznością zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej dla odczynników a w konsekwencji z uszkodzeniem samych komórek T posiadających w właściwości immunomodulujące co utrudnia lub wręcz uniemożliwia izolowanie żywych komórek. Od

wielu lat trwają więc poszukiwania bardziej swoistych markerów powierzchniowych limfocytów regulacyjnych (FoxP3+). Markery błonowe tych komórek (CD45RO, CD62L, GITR, CD122) występują także na innych limfocytach i wykazują zmienną ekspresję w czasie. Wyniki pilotażowego badania Liu, charakteryzujące populację limfocytów Treg poprzez wysoką ekspresję antygenów CD4CD25 przy współistniejącej niskiej ekspresji antygeny CD127, będącego receptorem dla IL-7, były inspiracją do przeprowadzenia przeze mnie badania, w którym wykazałem, że limfocyty regulacyjne T CD4+CD25+ izolowane z krwi obwodowej, wykazujące jednocześnie niską ekspresję CD127 aż w 85% wykazywały wysoką ekspresję FoxP3. Co więcej, ekspresja CD127 ujemnie korelowała z ekspresją FoxP3 w tych komórkach za co może być odpowiedzialna interakcja FoxP3 z promotorem genu dla CD127 (Ciebiada M, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Gorski P. Expression of IL-7 receptor in human peripheral regulatory T cells. *Archives of Medical Science* 2013; 9(3): 555-560).

Najnowsze doniesienia sugerują, że w rozwoju chorób alergicznych kluczowe znaczenie może mieć nie tylko liczba limfocytów regulacyjnych ile ich aktywność. Aktywność limfocytów można mierzyć metodami klasycznymi, poprzez wpływ na proliferację i ekspresję antygenów na innych subpopulacjach limfocytów, lub przez analizę stężeń uwalnianych cytokin ale także poprzez ocenę transdukcji sygnału w komórkach. Jednym z najważniejszych elementów aktywacji i poprawnego funkcjonowania limfocytów T jest kinaza ZAP70 (zeta-chain-associated protein kinase 70) będąca cytoplazmatyczną niereceptorową białkową kinazą tyrozynową należącą do rodziny kinaz tyrozynowych Syk. W warunkach prawidłowych występuje w komórkach NK oraz limfocytach T, w których związana jest z łańcuchem zeta (ζ) CD3 kompleksu receptora limfocytów T (TCR – T-cell receptor), wpływając na inicjację sygnałów w komórkach T. W trakcie aktywacji limfocyty receptor TCR rozpoznaje antygen na cząsteczce MHC komórki APC w wyniku czego zostaje aktywowana kinaza Lck

niekonwalencyjnie związana z cząsteczką CD4 lub CD8. Kinaza Lck fosforyluje tyrozyny w motywie ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), znajdujące się w obrębie cząsteczek CD3 kompleksu receptora TCR tworząc jego aktywną formę. Następnie, do ufosforylowanych tyrozyn motywu ITAM dołącza się kinaza ZAP70, która ulega aktywacji przez kinazę lck. Aktywna kinaza ZAP70 fosforyluje tyrozyny w obrębie własnej cząsteczki, a także krzyżowo tyrozyny kinaz połączonych z sąsiadującymi motywami stanowiąc istotny element w dalszym dokomórkowym przekaźnictwie sygnałów. Szlak ten, równoległe do alternatywnych szlaków transdukcji, prowadzi do uruchomienie kaskady białek adaptorowych a w konsekwencji do pobudzenia limfocytów T, ich proliferacji oraz różnicowania. Do tej pory nie oceniano jednak szlaku ZAP70 w limfocytach regulacyjnych u osób poddanych immunoterapii swoistej. Wyniki mojego badania na ten temat dowiodły, że u chorych na alergiczny nieżyt nosa odsetek limfocytów regulacyjnych wykazujących ekspresję ZAP70 we krwi obwodowej istotnie zmniejsza się na szczycie sezonu pylenia, wraz z narastaniem objawów klinicznych i rośnie po jego zakończeniu, w trakcie poprawy klinicznej. Zmiany odsetka limfocytów Treg i poziomu ekspresji ZAP70 a także różnice obserwowane pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na alergię mogą sugerować upośledzoną funkcję limfocytów Treg u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Co ciekawe, u osób poddanych immunoterapii swoistej, odsetek limfocytów Treg wykazujących ekspresję ZAP70 istotnie wzrastał w czasie sezonu pylenia, co korelowało z poprawą kliniczną, lecz nie było obserwowane u chorych otrzymujących placebo. Obserwowana poprawa wiązała się z redukcją stężeń prozapalnych mediatorów. (Ciebiada M, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Górski P. ZAP70 expression in regulatory T cells in allergic rhinitis: effect of immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy* 2013; 7: 752-761).

Dodatkowo, wykazałem, że w toku immunoterapii istotnie zmniejsza się odsetek limfocytów Treg wykazujących ekspresję receptora dla histaminy H2R. Histamina, jako

kluczowy mediator zapalenia alergicznego, wykazuje właściwości pro lub przeciwzapalne zależnie od typu dołączanego receptora i komórki na którym się on znajduje. Dotychczas zidentyfikowano 4 typy receptorów histaminowych. Różnice w ich ekspresji, wybiórcze stymulowanie lub blokowanie określonego typu receptora histaminowego może przynosić różnorodne skutki dla aktywności poszczególnych komórek układu immunologicznego. Dotychczas nie oceniano ekspresji receptorów histaminowych H2 na limfocytach regulacyjnych u osób poddanych immunoterapii. Inny poziom ekspresji receptora H2 na limfocytach Treg osób chorych w porównaniu do zdrowych ochotników może świadczyć o stałej aktywacji limfocytów regulacyjnych natomiast zmniejszenie się odsetka limfocytów z receptorem H2 w trakcie odczulania może być następstwem ich przechodzenia do tkanek i lokalnego tłumienia zapalenia alergicznego (Ciebiada M, Kasztalska K, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. *Histamine type 2 receptor expression on peripheral blood regulatory lymphocytes in patients with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy. American Journal of Rhinology and Allergy 2014; 28(3): 130-135*). Restytucja szlaków przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego w limfocytach regulacyjnych i modyfikacja liczby limfocytów Treg wykazujących ekspresję receptora H2 u chorych na alergiczny nieżyt nosa, przekłada się na bardziej efektywne tłumienie zapalenia alergicznego w tkankach obwodowych i poprawę kliniczną. Korzystny efekt immunoterapii, związany z redukcją ryzyka rozwoju astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa może wynikać także z hamowania minimalnego, przetrwałego zapalenia obecnego w dolnych drogach oddechowych u chorych na ANN (Ciebiada M, Cichocki P, Kasztalska K, Majewski S, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. *Orally exhaled nitric oxide in patients with seasonal allergic rhinitis during natural pollen season. American Journal of Rhinology and Allergy. 2012; 26(1): 32-36*).

Podsumowując:

1. U chorych na alergiczny nieżyt nosa, bez współistniejącej astmy, w dolnych drogach oddechowych utrzymuje się przewlekłe zapalenie alergiczne.

2. Zapalenie alergiczne w dolnych drogach oddechowych u chorych na alergiczny nieżyt nosa ulega istotnemu nasileniu podczas ekspozycji na alergen, lecz podlega supresji w trakcie immunoterapii swoistej.

3. Wykazanie niskiej ekspresji antygenu CD127, będącego receptorem dla IL-7 na powierzchni limfocytów regulacyjnych Treg (CD4CD25Foxp3) może być pomocne w izolacji tych komórek z krwi chorych.

4. Immunoterapia swoista istotnie zmienia ekspresję powierzchniową receptora H2 i aktywność kinazy ZAP70 biorącej udział w szlakach przekazywania wewnątrzkomórkowego limfocytów regulacyjnych.

5. W trakcie immunoterapii obserwowany jest istotny wzrost frakcji krążących limfocytów Treg wykazujących ekspresję ZAP70 i spadek odsetka limfocytów wykazujących ekspresję powierzchniową receptora H2 szczególnie w trakcie intensywnej ekspozycji naturalnej na alergen.

6. U chorych poddanych immunoterapii swoistej odsetek limfocytów regulacyjnych, wykazujących ekspresję ZAP70, ujemnie korelował ze stężeniem tlenu azotu wydychanym z płuc na szczycie sezonu pylenia.

7. Analiza ekspresji kinazy ZAP70 w limfocytach Treg może okazać się pomocna w identyfikacji chorych, u których kontynuowanie swoistej immunoterapii alergenowej może nie przynieść istotnych korzyści.

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

5.1.1. Podsumowanie dorobku naukowego:

Dane bibliometryczne (stan na dzień 30 października 2015 r.):

Łączny współczynnik IF według roku publikacji wynosi **65.378** (w tym **27.524** przypada na publikacje oryginalne, w których jestem pierwszym autorem).

Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów i wydań specjalnych) wynosi **1033 punkty**, w tym **356** punktów przypada na prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem.

Jestem autorem i współautorem **38** oryginalnych publikacji naukowych, w tym **29** w czasopismach z listy filadelfijskiej (suma punktów z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji IF = 50.673, MNiSW = 633 pkt), 1 publikacji z międzynarodowego badania wielośrodkowego (IF= 3.234, MNiSW = 40) i **43** publikacji poglądowych w tym 2 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (suma punktów IF = 4.937, MNiSW = 265).

Dodatkowo jestem autorem **6** rozdziałów w publikacjach książkowych.

Liczba cytowań moich prac wynosi **151** według źródła ISI Web of Science, **203** według źródła Scopus.

Indeks Hirsha wynosi **7** (źródło: ISI Web of Science Core Collection) i **8** (źródło: Scopus).

Jestem autorem lub współautorem **24** doniesień zjazdowych w tym na kongresach krajowych i międzynarodowych (American College of Allergy Asthma & Immunology, American Academy of Allergy Asthma & Immunology, European Academy of Allergy and Clinical Immunology).

Szczegółowa lista publikacji i analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przedstawiona jest w odrębnym dokumencie.

5.1.2. Udział w projektach badawczych

Leczenie alergicznego nieżytu nosa

Na początku mojej pracy badawczej zajmowałem się oceną skuteczności leków przeciwhistaminowych i antyleukotrienowych w hamowaniu zapalenia u chorych na całoroczny alergiczny nieżyt nosa. Blokery receptora histaminowego H1 należą do podstawowych leków stosowanych w terapii chorób alergicznych. Wstępne doniesienia Meltzera o skuteczności leków blokujących receptor leukotrienowy Cys-LT1, zarejestrowanych do leczenia astmy, w leczeniu sezonowej postaci alergicznego nieżytu nosa, dały mi podstawę do oceny ich skuteczności u chorych na postać całoroczną nieżytu. Jako pierwszy na świecie wykazałem, że montelukast - selektywny bloker receptora Cys-LT1, istotnie redukuje objawy całorocznego nieżytu nosa i spojówek a jego połączenie z lekami przeciwhistaminowymi (desloratadyną lub lewocetyryzyną) przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu do monoterapii tymi lekami. Niestety, do tej pory nie udało się badaczom szczegółowo wyjaśnić mechanizmów leżących u podstaw większej skuteczności klinicznej terapii skojarzonej. W ocenianym przeze mnie wpływie tych leków na nacieki zapalne w błonie śluzowej nosa nie zaobserwowałem większego, dodatkowego efektu po zastosowaniu terapii łączonej (6). Wyniki moich badań przedstawiłem w impaktowanych czasopismach i były one wielokrotnie cytowane w publikacjach innych autorów (1, 2).

W kolejnych latach pracy naukowej kontynuowałem badania nad wpływem leków antyleukotrienowych i przeciwhistaminowych na odczyny skórne (3), parametry zapalne (4) i objawy kliniczne u chorych na alergię (5, 6). Wykazałem, że montelukast nie wpływa na wielkość odczynów skórnych, mierzonych średnicą bąbla i

dlatego nie musi być odstawiany przed badaniem (3). Pokazałem także, że montelukast w terapii skojarzonej z feksofenadyną u chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę w porównywalnym stopniu redukuje objawy nieżytowe i wybrane parametry zapalne co mała dawka wziewnego glikokortykosteroidu podawanego razem z lekiem przeciwhistaminowym (5).

Mechanizmy zapalenia w astmie

W badaniach z udziałem chorych na astmę określałem wpływ obecności atopii na profil zapalenia alergicznego u osób młodych i w podeszłym wieku (7,8). W tej drugiej grupie astma zwykle miała cięższy przebieg, rzadziej występowały dodatnie wyniki punktowych testów skórnych, stężenie IgE było niższe a stężenia sICAM-1 i TNF- α wyższe niż u młodszych chorych (7). Pomimo różnic w zakresie stężenia IgE w surowicy krwi i wyników punktowych testów skórnych status atopowy nie wpływał na intensywność zapalenia u chorych na astmę w badanych grupach wiekowych (7,8).

Jako członek zespołu badawczego wykazałem, że substytucja systemowych glikokortykosteroidów wysokimi dawkami cyklezonidu podawanego wziewnie nie tylko może utrzymać kontrolę astmy ale także przyczynia się do odblokowania osi podwzgórzowo - przysadkowo - nadnerczowej hamowanej wysokimi dawkami glikokortykosteroidów systemowych (9).

Obecnie w moich badaniach oceniam profil zapalny u chorych na astmę ciężką. W opublikowanej w 2014 r. pracy przedstawiłem czynniki współodpowiedzialne za rozwój nieodwracalnej obturacji u niepalących chorych na astmę ciężką (9). Analiza retrospektywna wykazała, że częste zaostrzenia w przebiegu choroby są najważniejszą przyczyną rozwoju trwałego ograniczenia przepływu

powietrza przez drogi oddechowe (9). Dodatkowo, oceniam udział limfocytów regulacyjnych w patogenezie astmy ciężkiej. Nawiązałem współpracę z naukowcami Politechniki Łódzkiej w celu zastosowania nowych algorytmów rekonstrukcji i pomiaru dróg oddechowych u chorych na astmę w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości. Wyniki są aktualnie analizowane i zostaną opublikowane w kolejnych artykułach.

Mediatory zapalne w kondensacie powietrza wydechowego

Kondensat powietrza wydechowego jest materiałem, który można uzyskać od chorych w sposób łatwy, nieinwazyjny, powtarzalny i tani. Dlatego analiza zawartych w nim mediatorów może stanowić istotne uzupełnienie w diagnostyce chorób układu oddechowego. Od kilku lat badam i współpracuję w badaniach oceniających stężenie eikozanoidów (11, 12, 13, 14, 15), wolnych rodników tlenowych (13, 14) i tlenu azotu (16, 17) u chorych na sarkoidozę, alergiczny nieżyt nosa, POCHP i raka płuca.

Program ELEVATE

Od 2014 r. uczestniczę w projekcie europejskim ELEVATE (główny badacz w ośrodku). To wieloośrodkowe badanie prowadzone w 14 ośrodkach 7 państw europejskich ma na celu określenie przydatności aplikacji mobilnych w zaprzestaniu palenia tytoniu przez osoby uzależnione. Metodyka badania opierająca się na zdalnym motywowaniu, nadzorowaniu i kontakcie z zespołem badawczym za pośrednictwem oprogramowania współpracującego z powszechnie dostępnymi urządzeniami mobilnymi (tzw iCoach) została opracowana przez interdyscyplinarny zespół ekspertów. Wyniki badania mogą stanowić podstawę do przygotowania

licencjonowanego, taniego i ogólnodostępnego programu wspomagającego proces zaprzestania palenia, który mógłby zostać wykorzystany w sektorze publicznym służby zdrowia.

Pozostałe programy:

Fenotypy astmy: grant Celon Pharma, „Celuj w innowacje” (Nr.20132014, 2014-2015)
pt: "Czy istnieje więcej niż jeden fenotyp zapalny astmy oskrzelowej?" (Sebastian Majewski, Maciej Ciebiada, Paweł Górski).

Od 2003 r. uczestniczę w programach klinicznych II i III fazy określających skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków stosowanych w leczeniu astmy, POCHP, zapalenia płuc i alergicznego nieżyty nosa.

W latach 2004-2008 byłem uczestnikiem 4-letniego programu naukowego International In-Training Membership przy American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.

Literatura.

1. Ciebiada M, Gorska Ciebiada M, Dubuske L, Gorski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006; 11(5): 664-671.
2. Ciebiada M, Gorska Ciebiada M, Kmieciak T, Dubuske L, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine". *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(5): 343-349.
3. Gorska Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflamm Res* 2014 Mar;63(3):191-5.
4. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmieciak T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 1: 1-6.
5. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Fexofenadine with either montelukast or a low-dose inhaled corticosteroid (fluticasone) in the treatment of patients with persistent allergic rhinitis and newly diagnosed asthma. *Arch Med Sci* 2009; 5, 4: 564-569.

6. Ciebiada M, Barylski M, Górską-Ciebiada M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 1-5.
7. Górską-Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada M. Ocena występowania atopii oraz stężenia sICAM-1 i TNF - α w surowicy chorych na astmę w podeszłym wieku. *Geriatrics* 2012; 6: 224-231.
8. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. sICAM-1 and TNF- α in Asthma and Rhinitis: Relationship with the Presence of Atopy. *J Asthma* 2011; 48(7): 660-666.
9. Marczak J, Ciebiada M, Górski P. Switching from systemic steroids to ciclesonide restores the hypothalamic pituitary-adrenal axis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014 May;31(2):59-64.
10. Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Sep;35(5):72-9.
11. Ciebiada M, Gorski P, Adam Antczak A. Eicosanoids in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid of patients with primary lung cancer. *Dis Markers* 2012; 1(32): 329-335.
12. Antczak A, Piotrowski W, Marczak J, Ciebiada M, Gorski P, Barnes PJ. Correlation between eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid and in exhaled breath condensate. *Dis Markers.* 2011; 30(5): 213-220.
13. Piotrowski WJ, Kurmanowska Z, Antczak A, Marczak J, Ciebiada M, Górski P. Exhaled 8-isoprostane in sarcoidosis: relation to superoxide anion production by bronchoalveolar lavage cells. *Inflamm Res.* 2010; 59(12): 1027-32.
14. Antczak A, Ciebiada M, Pietras T, Piotrowski W, Kurmanowska Z, Górski P. Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci* 2012; 8, 2: 277-285.
15. Ciebiada M, Górski P, Antczak A. Evaluation of eicosanoids in nasal lavage as biomarkers of inflammation in patients with allergic rhinitis. *Arch Med Sci.* 2014; 10, 6: 1123–1128.
16. Ciebiada M, Cichocki P, Kasztalska K, Majewski S, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Orally exhaled nitric oxide in patients with seasonal allergic rhinitis during natural pollen season. *Am J Rhinol Allergy.* 2012; 26(1): 32-36.
17. Antczak A, Ciebiada M, Kharitonov SA, Gorski P, Barnes PJ. Inflammatory Markers: Exhaled Nitric Oxide and Carbon Monoxide During the Ovarian Cycle. *Inflammation.* 2012; 35 (2): 554-9. doi: 10.1007/s10753-011-9345-1.

5.1.3. Nagrody i wyróżnienia

- | | |
|------|---|
| 2015 | Nagroda Rektora zespołowa naukowa 1-go stopnia za cykl publikacji dotyczących mechanizmów regulacji i leczenia zapalenia alergicznego o łącznym IF wynoszącym 6.211 (pod moim kierownictwem). |
| 2014 | Nagroda Rektora zespołowa naukowa 1-go stopnia za cykl publikacji poświęconych markerom zapalenia u chorych na alergiczny nieżyt nosa o łącznym IF wynoszącym 6.533 (pod moim kierownictwem). |

- 2013 Nagroda Rektora zespołowa naukowa 2-go stopnia za cykl publikacji dotyczących udziału mediatorów zapalnych w patogenezie chorób autoimmunologicznych i alergicznych o łącznym IF wynoszącym 5.338 (pod moim kierownictwem).
- Nagroda Rektora zespołowa naukowa 2-go stopnia za cykl publikacji dotyczących oceny stężenia eikozanoidów i markerów stresu oksydacyjnego w kondensacie powietrza wydechowego o łącznym IF wynoszącym 4.603.
- 2012 Nagroda Rektora zespołowa naukowa 2-go stopnia za cykl publikacji dotyczących patogenezy i farmakoterapii astmy i alergicznego nieżytu nosa o łącznym IF wynoszącym 4.234 (pod moim kierownictwem).
- Nagroda Rektora zespołowa naukowa 2-go stopnia za cykl publikacji dotyczących oceny markerów zapalenia u chorych na sarkoidozę o łącznym IF wynoszącym 5.426.
- Nagroda Rektora zespołowa naukowa 2-go stopnia za publikację o IF 4.774.
- 2006 Wyróżnienie im Obtułowicza za rozprawę doktorską: "Farmakologiczna modulacja zapalenia za pomocą montelukastu i leków przeciwhistaminowych (desloratadyna, lewocetyryzyna) u chorych na przewlekły alergiczny nieżyt nosa"

6. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Od początku pracy klinicznej w Klinice Pneumonologii i Alergologii a następnie w Klinice Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej prowadzę praktyczne

zajęcia ze studentami polskimi przy łóżku chorego oraz wykłady i seminaria dla 4 i 6 roku Wydziału Lekarskiego i Wojskowo Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zakres seminariów i wykładów obejmuje patogenezę, rozpoznawanie i leczenie chorób układu oddechowego i chorób alergicznych. Od 2004 roku prowadzę zajęcia z zakresu: *internal medicine, pneumology and allergy, tuberculosis and lung cancer* oraz *physical diagnosis* zarówno w formie zajęć przy łóżku chorego jak i w postaci seminariów i wykładów dla studentów anglojęzycznych 4 i 6 roku. Uczestniczę w przygotowaniu i przeprowadzam zaliczenia i egzaminy praktyczne dla studentów polskich i anglojęzycznych a także uczestniczę w przygotowaniach i przeprowadzaniu egzaminów testowych dla studentów anglojęzycznych.

Jako adiunkt dydaktyczny w Klinice Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej organizuję pracę dydaktyczną w klinice i dbam o wysoki poziom nauczania studentów. Dodatkowo od 2013 r. jestem opiekunem stażystów podyplomowych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 w Łodzi i corocznie od 2004 r. jestem opiekunem stażystów anglojęzycznych odbywających w naszej klinice staże z zakresu chorób wewnętrznych. W ramach pracy etatowej na rzecz Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 sprawuję opiekę nad chorymi hospitalizowanymi w oddziale oraz systematycznie, od 2004 r świadczę usługi w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu oddechowego w przyklinicznej poradni specjalistycznej.

Jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych 3 osób i 1 osoby z zakresu chorób płuc. Od 2013 r przygotowuję w Klinice Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej część praktyczną egzaminów specjalizacyjnych z zakresu chorób wewnętrznych.

W czasie pracy w klinice sprawowałem opiekę nad przebiegiem i realizacją 2 prac licencjackich i jednej pracy magisterskiej.

Od 2011 roku pełnię funkcję naczelnego edytora sekcji pulmonologia i alergologia czasopisma Archives of Medical Science. W ramach moich obowiązków w każdym roku oceniam kilkadziesiąt prac nadesłanych do redakcji.

Ponadto od 2014 r. pełnię funkcję redaktora tematycznego czasopisma Pneumonologia i Alergologia Polska.

Od 2005 r. recenzowałem ponad 60 artykułów w redakcjach czasopism o zasięgu międzynarodowym (Journal of Rhinology and Allergy, Journal of Asthma, Archives of Medical Science, Journal of COPD, Allergy and Asthma Proceedings, Biomarkers).

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Towarzystwa Internistów Polskich, European Academy of Allergology and Clinical Immunology, European Respiratory Society. Ponadto jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, w którym od 2008 r. pełnię funkcję sekretarza oddziału łódzkiego.

Łódź dn. 10.11.2015
Maciej Gębicki