

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Paweł Majak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 12 kwietnia 2011 – dyplom specjalisty w dziedzinie alergologii
- 02 kwietnia 2007 - dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii
- 15 marca 2005 – stopień doktora nauk medycznych uzyskany z wyróżnieniem w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ leczenia montelukastem sodu na uwalnianie interleukiny 10 przez stymulowane alergenem komórki jednojądrzaste dzieci chorych na astmę oskrzelową”; promotor: prof. dr hab. med. Iwona Stelmach.
- Lipiec 1999 – tytuł lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- Od października 2013 – adiunkt w Klinice Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii - Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
- 2000-2013 – starszy asystent w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M. Kopernika w Łodzi.
- 2000-2003 – Studium Doktoranckie na Wydziale Mechanicznym Politechniki Łódzkiej, kierunek Aparatura i Sprzęt Medyczny.
- 1999-2000 – staż podyplomowy w Szpitalu MSWiA w Łodzi

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

a) tytuł cyklu tematycznego prac:

„Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomaganie klinicznej i immunologicznej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową”

b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, tom, numery stron:

1. **Majak P**, Rychlik B, Pułaski L, Błauz A, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, Kuna P, Stelmach I. Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1220-7. **(IF 12.047; 5Y IF 10.108; MNiSW 50)**

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomysśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

2. **Majak P**, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. Clin Exp Allergy. 2009;39:1830-41. **(IF 4.789; 5Y IF 4.328; MNiSW 40)**

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomysśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. **Majak P**, Jerzyńska J, Smejda K, Stelmach I, Timler D, Stelmach W. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:329-35. **(IF 3.449; 5Y IF 2.776; MNiSW 25)**

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomysśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. **Majak P**, Jurałowicz D, Jerzyńska J, Smejda K, Stelmach W, Stelmach I. Transforming growth factor-beta1 and IL-13 response to allergen predict steroid needs in asthmatic children. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:290-5. **(IF 2.543; 5Y IF 2.333; MNiSW 25)**

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

5. **Majak P**, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1294-6. **(IF 12.047; 5Y IF 10.108; MNiSW 50)**

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomyśle badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Łączny Impact Factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie – 34,875 (MNiSW 190)

- c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. (J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1220-7).

Wyniki mojego doktoratu opublikowane w *Clinical and Experimental Allergy (Clin Exp Allergy 2005, 35, 213-220)* jednoznacznie wskazywały, że produkcja IL-10 w modelu *in vitro* jest nasiloną w komórkach pobranych od dzieci po leczeniu montelukastem sodu. Co więcej, efekt ten widoczny był również w surowicy. Biorąc pod uwagę złożoną i kluczową rolę IL-10 w mechanizmach swoistej immunoterapii alergicznej (SIT), leczenie mogące zwiększać stężenie IL-10 w mikrośrodowisku prezentacji alergenu wydaje się szczególnie uzasadnione

podczas SIT. Nie bez znaczenie w kontekście możliwości modulacji skuteczności SIT wydawały się wyniki innych badań, w których brałem udział, sugerujących możliwość redukcji stężenia IgE pod wpływem leczenia montelukastem. Powyższe fakty zainspirowały mnie do przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo, mającego ocenić wpływ leczenia montelukastem na wczesne kliniczne i immunologiczne efekty SIT u dzieci chorych na astmę. Nieoczekiwanie okazało się, że dodanie montelukastu do leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi u pacjentów podczas immunoterapii związane było z mniejszą kliniczną i immunologiczną skutecznością SIT. Wcześniejsze badania sugerowały, że montelukast hamuje produkcję TGF-beta1 zarówno na poziomie mRNA jak i na poziomie białek. TGF-beta1 jest odpowiedzialny za indukcję Foxp3 i podtrzymanie funkcji supresorowych $CD4^+CD25^+Foxp3^+Treg$. Powyższe fakty mogą mieć decydujące znaczenie w kontekście obserwowanych wyników łączenia leczenia antyleukotrienowego z SIT. Rzeczywiście w prezentowanym badaniu, po leczeniu montelukastem obserwowaliśmy wyhamowanie zależnej od SIT indukcji TGF-beta1. Podejrzewamy, że nieswoista regulacja produkcji TGF-beta1 może przynajmniej częściowo wyjaśnić immunologiczne i w konsekwencji kliniczne efekty leczenia montelukastem podczas SIT. Przed rozpoczęciem immunoterapii u wszystkich pacjentów objawy astmy były dobrze kontrolowane przy pomocy wziewnych glikokortykosteroidów. Sądzymy, że dodanie montelukastu mogło przesunąć równowagę pomiędzy zapaleniem alergicznym i leczeniem przeciwzapalnym w kierunku hamowania naturalnych mechanizmów regulacyjnych kontrolujących odpowiedź immunologiczną na alergen. Chociaż jedynym klinicznie istotnym zjawiskiem obserwowanym w prezentowanym badaniu była nieznacznie większa redukcja dawki GKS_w w grupie placebo (około 15%) w naszej opinii rutynowe stosowanie montelukastu podczas SIT nie jest uzasadnione. Zaobserwowałem względnie częste zaostrzenia astmy podczas interwencji (faza wstępna SIT) prowadzące do wyłączenia kilku pacjentów z badania w grupie placebo. Fakt ten sugeruje pośrednio, że montelukastu umożliwia poprawę tolerancji SIT poprzez redukcję ryzyka utraty kontroli astmy podczas fazy wstępnej immunoterapii. Kontrola astmy podczas SIT musi być zachowana, trudno jednak zaakceptować, aby odbywało się to kosztem zmniejszonej skuteczności immunoterapii. Być może ten kliniczny problem można rozwiązać poprzez włączenie do leczenia innych leków kontrolujących u pacjentów, którzy utracili kontrolę objawów astmy podczas SIT.

Stosowanie montelukastu u dzieci jest powszechne, również podczas SIT. Prawdopodobnie dlatego wyniki tego badania są bardzo często cytowane. Interesujący komentarz do tego badania autorstwa dr Michaela Vaughn razem z naszą odpowiedzią zostały również opublikowane na łamach *Journal of Allergy and Clinical Immunology (J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):286; author reply 286-7)*.

The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. (Clin Exp Allergy. 2009;39:1830-41)

W tym samym czasie, w bardzo zbliżonym modelu badawczym, przeprowadzone zostało inne badanie oceniające wpływ glikokortykosteroidów z lub bez witaminy D3 na kliniczne i immunologiczne efekty SIT u dzieci chorych na astmę. Uzasadnieniem dla tej interwencji były wyniki wcześniejszych badań wykazujących, że kortykosteroidy mogą sprzyjać indukcji limfocytów regulatorowych poprzez nasilenie produkcji dodatkowych ilości IL-10 lub bezpośrednio poprzez aktywację związaną ze zwiększeniem ekspresji Foxp3. Wyniki innych badań potwierdziły korzystny wpływ witaminy D na procesy immunoregulacyjne. Co więcej, wcześniejsze i ostatnie wyniki badań grupy prof. Hawrylowicz wykazały jednoznacznie wielopunktowe interakcje pomiędzy GKS i witaminą D3 sprzyjające większej tolerancji immunologicznej oraz bardziej efektywnemu działaniu przeciwzapalnemu GKS u chorych na astmę.

Przeprowadziliśmy kontrolowane badanie kliniczne u dzieci chorych na astmę z uczulenia na alergeny roztoczy kurzu domowego. Jak się okazało, u dzieci otrzymujących prednizon odnotowaliśmy o 50% mniejszą redukcję dawki GKS w porównaniu z dziećmi otrzymującymi placebo. Dzieci otrzymujące dodatkowo D3 osiągnęły efekt zbliżony do dzieci nie otrzymujących podczas SIT glikokortykosteroidów systemowych. Równolegle do powyższych obserwacji odnotowaliśmy wyhamowanie indukcji procesów immunoregulacyjnych w grupie dzieci otrzymujących prednizon oraz pełny, niezahamowany proces immunoregulacji indukowany pod wpływem SIT u pacjentów otrzymujących dodatkowo D3. Wydaje się, że glikokortykosteroidy w dawce immunosupresyjnej zmniejszać mogą immunologiczną i w konsekwencji kliniczną skuteczność SIT. Temu niekorzystnemu efektowi kortykosteroidów można zapobiegać podając dodatkowo D3. Obserwacja ta wydaje

się szczególnie istotna, gdyż pamiętając o konieczności utrzymania pełnej kontroli astmy podczas SIT alergolodzy nie śpieszą się z redukcją intensywności leczenia przeciwzapalnego podczas pierwszych miesięcy odczulania.

Otrzymane wyniki nie wykluczają potencjalnie korzystnych efektów kortykosteroidów na proces indukcji tolerancji immunologicznej. Działanie kortykosteroidów jest niezwykle złożone, a ich końcowy efekt zależy od dawki, drogi podania, czy też warunków osobniczych pacjenta, w tym stanu aktywacji immunologicznej. Szeroki i interesujący komentarz edytorów (dr van Hemelen D i dr van Oosterhout AJ) do tego badania dostępny jest na łamach *Clinical and Experimental Allergy (Clin Exp Allergy 2009 Dec;39(12):1783-5)*. Badanie zostało zacytowane dotychczas 25 razy.

Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:329-35.

W świetle powyższych wyników interesująca wydała się hipoteza zależności pomiędzy surowiczym stężeniem 25(OH)D a skutecznością immunoterapii alergenowej. Niestety liczebność próby w prezentowanym powyżej badaniu nie była wystarczająco duża do spełnienia wymogów założonej siły wnioskowania. Dlatego też zdecydowałem się zagregować dane pochodzące z obu badań prezentowanych powyżej (*J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1220-7* i *Clin Exp Allergy. 2009;39:1830-41*) oraz zastosować pełną analizę korelacji. Jak wspomniano badania przeprowadzone były w tym samym czasie zgodnie z tym samym protokołem (w obu badaniach oceniane było stężenie 25(OH)D). Do tej retrospektywnej analizy włączone zostały dzieci z grupy placebo z obu badań (poddane immunoterapii bez dodatkowej premedykacji). Wykazano, że kliniczne i immunologiczne efekty SIT u dzieci chorych na astmę, uczulonych na roztocza kurzu domowego, skorelowane są z surowiczym stężeniem 25(OH)D. Pacjenci z wyższym stężeniem 25(OH)D doświadczyli większej redukcji nasilenia objawów astmy, większej redukcji dawki GKS_w, produkowali więcej TGF-beta1 w odpowiedzi na alergen uczulający oraz doszło u nich do wzbudzenia większej liczby limfocytów Foxp3 dodatni po 12 miesiącach immunoterapii. Wyliczony został również punkt odcięcia surowiczego stężenia 25(OH)D, przy którym parametr ten posiada optymalną wartość diagnostyczną w predykcji lepszej odpowiedzi na SIT. Wartością tą było

30ng/ml. Co ciekawe, stężenie to uznawane jest jako rekomendowane. Pośród pacjentów z niedoborem witaminy D3 ($25(OH)D < 30\text{ng/ml}$) obserwowaliśmy mniejszy odsetek dobrej odpowiedzi na SIT. W naszej ocenie wyniki tego badania uzasadniają monitorowanie stężenia $25(OH)D$ podczas SIT, szczególnie u dzieci w grupach ryzyka niedoboru witaminy D. Wydaje się, że surowicze stężenie $25(OH)D$ powyżej 30ng/ml ułatwia osiągnięcie optymalnego efektu SIT.

Transforming growth factor-beta1 and IL-13 response to allergen predict steroid needs in asthmatic children. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26:290-5.

Prospektywna obserwacja naszej kohorty umożliwiła próbę zdefiniowania markerów predykcji zmniejszenia nasilenia ciężkości astmy u dzieci poddanych immunoterapii oraz u dzieci leczonych jedynie farmakologicznie. Celem badania była ocena indukcji limfocytów o fenotypie $CD4+CD25+Foxp3+$ oraz ocena odpowiedzi cytokinowej i proliferacyjnej na alergen uczulający w przewidywaniu redukcji dawki GKS_w jako efekt 5 lat SIT (grupa SIT) oraz w przewidywaniu naturalnej zmiany zapotrzebowania na GKS_w u dzieci nie poddanych SIT (brak zgody na odczulanie pomimo wskazań) (grupa porównawcza). Zgodnie z oczekiwaniami u dzieci odczulanych minimalna dawka GKS_w, kontrolująca objawy astmy uległa istotnie większej redukcji niż u dzieci nie odczulanych. Pośród pacjentów z grupy porównawczej redukcję ciężkości astmy po 5 latach obserwacji wykazano u tych dzieci, u których obserwowano wyjściowo większą odpowiedź w zakresie TGF-beta1 oraz mniejszą odpowiedź w zakresie IL-13 komórek jednojądrzastych stymulowanych *in vitro* alergenem. Pośród pacjentów z grupy SIT lepszą odpowiedź na odczulanie wykazano u tych dzieci, u których obserwowano wyjściowo większą odpowiedź w zakresie TGF-beta1 oraz mniejszą odpowiedź proliferacyjną komórek jednojądrzastych stymulowanych *in vitro* alergenem. Wydaje się, że ekspresja TGF-beta1 na początkowych etapach choroby alergicznej może zdecydować zarówno o efekcie SIT, jak i o spontanicznych procesach prowadzących do wyhamowania odpowiedzi alergicznej i remisji IgE-zależnej astmy. Co więcej, wydaje się, że nadprodukcja IL-13 w mikrośrodkowisku prezentacji alergenu, w sposób niezależny od ścieżki TGF-beta, może niekorzystnie wpływać na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci chorych na

astmę prowadząc między innymi do utrwalania procesów IgE-zależnych i podtrzymywania przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych.

Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1294-6.

Dane epidemiologiczne wykazują częsty niedobór witaminy D w populacji dzieci chorych na astmę, a wyniki wielu badań podstawowych sugerują istotną rolę witaminy D w naturalnej historii astmy. W tym kontekście uzasadniona była próba oceny wpływu suplementacji cholekalcyferolu na nasilenie dolegliwości, czynność płuc oraz liczbę zaostrzeń u dzieci chorych na astmę. Badanie przeprowadzono w okresie jesienno-zimowym metodą podwójnie ślepej kontrolowanej placebo próby. Wykazano, że po 6 miesiącach leczenia, liczba dzieci u których doszło do zaostrzenia astmy była istotnie mniejsza w grupie otrzymującej 500IU cholekalcyferolu dziennie niż w grupie kontrolnej. Chociaż nie wykazaliśmy znamienych różnic pomiędzy grupami w stężeniu 25(OH)D, dzieci u których doszło do sezonowego spadku stężenia 25(OH)D było istotnie mniej w grupie otrzymującej witaminę D w porównaniu z w grupą kontrolną. Analiza regresji logistycznej wykazała, że sezonowy spadek 25(OH)D ośmiokrotnie zwiększa ryzyko zaostrzenia astmy u dzieci (OR, 8.6; 95%CI, 2.1-34.6). Obserwowaliśmy również liniową korelację pomiędzy wyjściowym stężeniem 25(OH)D a nasileniem objawów astmy w badanej grupie dzieci. Dzieci z niższym stężeniem 25(OH)D miały bardziej nasilone dolegliwości astmy.

Było to pierwsze prospektywne badanie kontrolowane, w którym wykazano, że poprzez suplementację witaminy D3 możliwa jest poprawa kontroli astmy u dzieci. Zaobserwowaliśmy, że suplementacja witaminy D zapobiegła sezonowemu spadkowi surowiczego stężenia D3 i związana była ze zmniejszeniem ryzyka zaostrzeń astmy wywołonych infekcją dróg oddechowych. Na podstawie wyników tego badania możemy jedynie spekulować o możliwych mechanizmach oddziaływania witaminy D na układ immunologiczny. Dlatego też konieczne są dalsze badania wyjaśniające aktywność biologiczną witaminy D w astmie. Dawka zastosowana w tym badaniu, choć zgodna z zalecanymi, okazała się zbyt mała, aby doprowadzić do wzrostu surowiczego stężenia 25(OH)D. Ta obserwacja uzasadnia dalsze badania na ocenę efektu dawka-odpowieź. Co więcej, wyniki tego badania ujawniają również znaczną zmienność populacyjną odpowiedzi

na suplementację D3 co zachęca do badań na wpływem potencjalnych predyspozycji genetycznych.

Ciekawy komentarz do tego badania napisany przez dr Ahmadvand A i dr Darabi B razem z naszą odpowiedzią dostępny jest na łamach *Journal of Allergy and Clinical Immunology (J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov;128(5):1131; author reply 131-2)*. Aktualnie, powyższa praca zacytowana została 46 raz w prestiżowych czasopismach o najwyższej sile oddziaływania w alergologii i pulmonologii.

Podsumowując główne wnioski z moich badań należy stwierdzić, że:

- Farmakologiczna premedykacja swoistej immunoterapii alergenowej (SIT) z zastosowaniem glikokortykosteroidów w dawce immunosupresyjnej lub leków antyleukotrienowych może zmniejszać immunologiczną i kliniczną skuteczność SIT u dzieci chorych na astmę.
- Suplementacja cholekalcyferolu podczas immunoterapii może sprzyjać większej immunologicznej i klinicznej skuteczności SIT u dzieci chorych na astmę uczulonych na alergeny kurzu domowego.
- Suplementacja cholekalcyferolu u dzieci chorych na astmę może redukować częstość zaostrzeń choroby wyzwalanych infekcjami dróg oddechowych. To korzystne zjawisko ułatwić może prowadzenie immunoterapii zgodnie z przyjętym schematem, który u dzieci najczęściej zakłócany jest utratą kontroli objawów astmy podczas infekcji dróg oddechowych.
- Uzyskane wyniki sugerują, że dalsze kierunki badań nad poprawą skuteczności SIT obejmować powinny między innymi ocenę wpływu zwiększania surowiczego stężenia 25OHD (ewentualnie 1,25OHD) na skuteczność SIT oraz poszukiwanie metod sprzyjających zmianie swoistej odpowiedzi cytokinowej podczas SIT w kierunku większej ekspansji TGF-beta a mniejszej IL-13.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1 Aktywność naukowa

Dotychczasowa aktywność naukowa obejmuje następujące zagadnienia: i) epidemiologia chorób alergicznych oraz programy prewencji, ii) markery zapalenia chorób alergicznych, iii) ocena czynności płuc u dzieci, iv) terapia astmy oraz v) immunoterapia alergenowa.

5.1.1 Epidemiologia chorób alergicznych oraz programy prewencji

Brałem udział w projekcie *“Markers of Atopy in Children With Presumed Early Exposure to Allergens, Unhygienic Conditions, and Infections”*. Projekt ten finansowany był ze środków NCN. Porównaliśmy 2 populacje dzieci (z domów dziecka oraz dzieci z domów rodzinnych) z różnymi środowiskowymi czynnikami mogącymi wpływać na ryzyko rozwoju chorób alergicznych. Częstość atopii u dzieci z domów dziecka wyniosła 11,3%, natomiast u dzieci z domów rodzinnych 25,9%. Podsumowaliśmy, że skrajnie niekorzystne warunki środowiska domowego we wczesnym dzieciństwie mogą zapobiegać rozwojowi procesów alergicznych. U tych samych dzieci analizowaliśmy również ekspresję TLR 2, 4, 7 i 9 na komórkach jednojądrzastych. U atopowych dzieci z domów dziecka obserwowaliśmy większą ekspresję TLR2 niż u dzieci z domów dziecka bez atopii. Znamienne różnice obserwowaliśmy również w zakresie TLR7 i 9. Powyższe wyniki sugerują, że różne mechanizmy mogą leżeć o podłoża środowiskowej regulacji ekspresji TLR, a możliwe interakcje pomiędzy rozwijającym się układem immunologicznym, a patogenami środowiska wymagają dalszych badań. Wyniki zostały opublikowane w *Ann Allergy Asthma Immunol*, jak również w *J Investig Allergol Clin Immunol*.

Byłem zaangażowany również w badania walidacji polskiej wersji językowej Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) jak również oceną użyteczności kwestionariusza jakości życia rodziców dzieci chorych na astmę. Wyniki zostały opublikowane w *Qual Life Res* oraz w *Pediatr Allergy Immunol*.

Brałem udział w badaniach oceniających skuteczność wprowadzonego w regionie łódzkim Programu Prewencji Chorób Alergicznych. Wykazano, że program spowodował wcześniejsze rozpoznawanie chorób alergicznych, głównie astmy oraz zmniejszenie liczby i skrócenie czasu

trwania hospitalizacji z powodu astmy. Dokonałiśmy również analizy opóźnienia rozpoznawania astmy u dzieci zgłaszających się do kliniki po zakończeniu programu tj. w latach 2004-2009. Stwierdziliśmy, że nie są powszechnie realizowane zalecenia dotyczące wczesnego rozpoznawania i leczenia astmy, a poprawa dostępności do specjalisty ułatwia wcześniejsze rozpoznawanie tej choroby, szczególnie u dzieci nieatopowych. Wyniki zostały opublikowane w *Allergy* oraz w *J Asthma*.

5.1.2 Markery zapalenia

Jestem współautorem szeregu prac, w których zestawiano wyniki badań podstawowych z obserwacjami klinicznymi, co pozwoliło na określenie znaczenia wybranych parametrów immunologicznych lub biochemicznych w rozpoznawaniu i terapii chorób alergicznych. W jednej z prac, opublikowanej w *J Asthma*, wykazano, że wskaźnik ECP/liczba eozynofilów we krwi obwodowej jest bardziej związany z ciężkością astmy, niż ECP lub eozynofilia we krwi obwodowej oceniane osobno. W innym badaniu, opublikowanym w *Nitric Oxide*, wykazano, że ocena NO w powietrzu wydychanym może zapobiec niedodiagnozowaniu i niedoleczeniu powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci chorych na astmę IgE-zależną. Wyniki opublikowanego ostatnio w *Nitric Oxide* badania sugerują, że uczulenie na alergeny kota w porównaniu z każdym innym profilem uczuleniowym związane było z wyższym stężeniem NO w powietrzu wydychanym. W tym kontekście interesująca wydaje się ocena wartości diagnostycznej NO w powietrzu wydychanym w monitorowaniu skuteczności SIT u pacjentów uczulonych na kota.

5.1.3 Ocena czynności płuc u dzieci

Byłem zaangażowany w projekt badawczy, którego celem była ocena znaczenia diagnostycznego: NO w powietrzu wydychanym (FeNO), oporu okluzji (Rint), oporu swoistego dróg oddechowych (sRaw) oraz parametrów spirometrycznych w rozpoznawaniu astmy u dzieci w wieku szkolnym. Do analizy włączono 3612 obserwacji. Wykazano, że Rint>175% i FeNO>15,8ppb mogą w sposób wiarygodny służyć jako narzędzie do wykluczania astmy u dzieci w wieku szkolnym. Wyniki opublikowano w *Pediatr Pulmonol*.

W innym badaniu wykazaliśmy, że ocena sRaw ułatwia rozpoznanie astmy u dzieci z czynnikami niedodiagnozowania tej choroby. Wyniki opublikowano w *Allergy Asthma Proc*.

Próba wysiłkowa z oceną FEV1 to "złoty standard" w rozpoznawaniu powysiłkowego skurczu oskrzeli. Niestety wykonanie tego badania dostarcza często negatywne wyniki u osób z objawami klinicznymi indukowanymi wysiłkiem. Zweryfikowaliśmy hipotezę, że interpretacja pola pod krzywą przepływ-objętość (Aex), wyliczonego po wystandaryzowanym wysiłku, ułatwia identyfikację powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci chorych na astmę. Wykazaliśmy, że ocena Aex zwiększa czułość i negatywną wartość predykcyjną bez istotnej zmiany swoistości próby wysiłkowej. Wydaje się, że wyniki tego badania mogą mieć duże znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Wyniki opublikowano w *Ann Allergy Asthma Immunol*.

5.1.4 Terapia astmy

Niewątpliwie głównym kierunkiem mojej aktywności naukowej jest poszukiwanie metod optymalizacji leczenia astmy u dzieci. Brałem udział w wielu randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność różnych schematów leczenia astmy u dzieci. Mój udział polegał na planowaniu badania, zbieraniu danych, tworzeniu baz danych, analizie statystycznej oraz tworzeniu manuskryptów. Pełna lista publikacji dostępna jest w załączniku.

5.1.5 Immunoterapia alergenowa (SIT)

Niezależnie od badań zaprezentowanych w 4 paragrafie autoreferatu zaangażowany byłem również w wielu innych badaniach oceniających naukowe i kliniczne aspekty SIT. W jednym z tych badań wykazaliśmy, że przyspieszony (9 tygodni) schemat fazy wstępnej immunoterapii preparatem Phostal z alergenami roztoczy nie zwiększa częstości zdarzeń niepożądanych u dzieci chorych na astmę. W innym badaniu wykazaliśmy, że 3 letni okres immunoterapii jest wystarczający, a kolejne 2 lata nie dostarczają większych korzyści klinicznych u dzieci chorych na astmę uczulonych na alergeny roztoczy. Wyniki opublikowano w *Ann Allergy Asthma Immunol*. W jednym z ostatnich badań porównaliśmy skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii podjęzykowej (SLIT) okołosezonowej i całorocznej u dzieci uczulonych na pyłki traw. Wykazano, że oba protokoły SLIT są równie skuteczne i bezpieczne. Wyniki opublikowano w *Allergy*.

5.2 Podsumowania dorobku naukowego

Liczba publikacji wynosi: 60 prac oryginalnych (w tym 40 opublikowanych z IF), 4 prace poglądowe.

Suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi **1090**, w tym **253** pkt przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne;

Suma punktów impact factor (IF) prac wynosi **130,121**, w tym **37,914** przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne.

Dodatkowo, 2 listy do redakcji o wartości **100** punktów MNiSW oraz współczynnika IF **22,01**.

Dodatkowo, 2 rozdziały w publikacjach książkowych.

Łącznie 343 cytowań, indeks Hirscha wynosi **11**. (Źródło: ISI Web of Science Core Collection).

Łącznie 451 cytowań, indeks Hirscha wynosi **12**. (Źródło: Scopus).

Listę publikacji i analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dołączono jako odrębny dokument

5.3 Udział w projektach badawczych

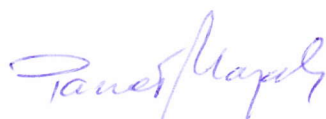
- | | |
|------------------|--|
| 2001 | Pierwsza medyczna aplikacja prototypu nowego automatycznego sekwencjonera w szybkiej diagnostyce gruźlicy (numer wniosku: 7 T11E 007 20), rola w projekcie: kierownik |
| 2013-2015 | Powysiętkowy skurcz oskrzeli u dzieci w wieku szkolnym - określenie częstości występowania, osobniczych i środowiskowych czynników ryzyka oraz poszukiwanie mechanizmu zapalnego (OPUS IV, NZ5), rola w projekcie: główny wykonawca |

5.4 Nagrody i wyróżnienia

2013	Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa 1 ^o za cykl publikacji poświęconych diagnostyce i leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa 1 ^o za publikację
2012	Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa 1 ^o za cykl publikacji (dwie nagrody) Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa 1 ^o za publikację Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa 3 ^o za cykl publikacji
2011	Nagroda Rektora UM w Łodzi zespołowa naukowa za dwie publikacje

5.5 Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Od początku pracy klinicznej w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii, jak również teraz jako adiunkt w Klinice Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii prowadzę zajęcia, seminaria oraz wykłady dla studentów kierunku lekarskiego oraz studentów oddziału stomatologii z zakresu pediatrii, alergologii i pulmonologii. Od wielu lat prowadzę zajęcia z pediatrii, alergologii i pulmonologii ze studentami oddziału anglojęzycznego. Odpowiadałem również za przygotowanie zaliczeń i egzaminów z wymienionych przedmiotów. Jedna osoba uzyskała tytuł specjalisty w zakresie pediatrii pod moim kierunkiem. Byłem wykładowcą na kursach specjalizacyjnych CMKP prowadzonych w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii oraz na wielu konferencjach. Jestem członkiem EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)



Dr n. med. Paweł Majak