Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Pawła Antoniego Majaka, wydana w związku z wnioskiem z dnia 7 maja 2014, skierowanym do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów w Warszawie. Wniosek dotyczy przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauki medyczne w dyscyplinie medycyna, na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Uchwałą Centralnej Komisja do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 08.09. 2014r. zostałem powołany na członka Komisji i recenzenta osiągnięć naukowych dr n. med. Pawła Majaka, w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Powyższa ocena została wydana na podstawie przekazanych przez Dziekanat Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi - 10 dokumentów, zgodnych z nazewnictwem i wykazem we WNIOSKU habilitanta kierowanego do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów, wyszczególnionych jako **Załączniki.**

1. **Niektóre dane z przebiegu pracy zawodowej.**

Dr n. med. Paweł Majak jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi. Studia lekarskie ukończył w roku 1999; po odbyciu rocznego stażu podyplomowego w Szpitalu MSWiA rozpoczął pracę jako starszy asystent w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi. W szpitalu tym pracował przez 13 lat (2000-2013). W okresie tym uzyskał kwalifikacje specjalisty w dziedzinie pediatrii (2007 rok), a w 2011 roku specjalizację w dziedzinie alergologii. Ważnym elementem życiorysu zawodowego habilitanta jest odbycie w latach 2000-2003 studiów doktoranckich na Wydziale Mechanicznym Politechniki Łódzkiej. na kierunku Aparatura i Sprzęt Medyczny. W roku 2001 brał udział w realizacji projektu badawczego „Pierwsza medyczna aplikacja prototypu nowego automatycznego sekwencjonera w szybkiej diagnostyce gruźlicy", jako kierownik projektu.

W latach 2000-2005 habilitant umiejętnie łączył szerokie zawodowe zainteresowania medyczne z pracą naukową, czego wyrazem jest współautorstwo w pracach oryginalnych, komunikatach zjazdowych oraz pracy poglądowej. Ten wczesny okres pracy doktora Majaka, realizowany pod kierownictwem Prof. I. Stelmach, został zakończony przygotowaniem rozprawy doktorskiej i uzyskaniem stopnia naukowego dr n. medycznych, nadanego uchwałą Rady Naukowej Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi w roku 2005.

Od roku 2013 dr n. med. Paweł Majak pracuje na stanowisku adiunkta w Klinice Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Jest także głównym wykonawcą projektu badawczego (OPUS IV, NZ5) „Powysiłkowy skurcz oskrzeli u dzieci w wieku szkolnym", którego zakończenie jest planowane na rok 2015.

2. **Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Pawła Majaka**

a) publikacje w latach 2000 – 2005 (do uzyskania stopnia dr n. medycznych).

Jak podkreślono powyżej - dr Paweł Majak po zatrudnieniu w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii, jako osoba z predyspozycją do pracy naukowej został włączony w nurt pracy badawczej pod kierownictwem Prof. I. Stelmach. Główną problematykę badawczą stanowiły wybrane zagadnienia dotyczące alergologii i astmy dziecięcej. Dr P. Majak należał do aktywnych członków zespołu badawczego tego okresu, zajmując się m.in. zbieraniem danych do publikacji, analizą statystyczną uzyskanych wyników, przygotowaniem manuskryptów prac oryginalnych do czasopism medycznych polskich i zagranicznych (w języku angielskim).

W okresie tym był współautorem 23 prac oryginalnych, 16 komunikatów zjazdowych oraz jednej pracy poglądowej. **(Wykaz. Publikacje przed doktoratem. Prace oryginalne).** Tematyka badawcza habilitanta z tego okresu dotyczy głównie zagadnień alergologicznych:

- wpływu wybranych leków przeciwastmatycznych **(triamcinolonu, formoterolu, nedokromilu sodu, montelukastu) na: surowicze parametry zapalenia alergicznego (IL-4, IgE, sICAM-1,sIL-2R, IL-10; eozynofilę, ECP we krwi) oraz przebieg kliniczny astmy oskrzelowej u dzieci (poz.3; 4;6-9;15,18,20,21)**
- wpływu wziewnej heparyny na pometacholinowy skurcz oskrzeli, po prowokacji histaminą i leukotrienem D4 - u dzieci z astmą oskrzelową **(poz. 2;5;14).**
- nadwrażliwości na alergeny środowiskowe (karalucha, myszy) znajdujące się w mieszkaniach dzieci chorujących na astmę w regionie łódzkim **(poz.1;10;11,12)**
- ocenie realizacji Programu Prewencji Chorób Alergicznych w regionie łódzkim **(poz. 13; 17; 19).**

Jedynie 3 prace z wykazu 23 prac oryginalnych, dotyczą problematyki ogólnopediatrycznej tj. mukowiscydozy **(poz. 21, 22)** oraz zakażenia Mycoplasma pneumonie **(poz. 23).**

Prace te były publikowane w prestiżowych czasopismach polskich: Pol Merk Lek (9); Pol Arch Med; Wewn; Pneuonol Alergol Pol; Lek Wojsk. oraz w prestiżowych czasopismach alergologicznych: Ann Allergy Asthma Immunol, Allergy, Pediatr Allergy Immunol i innych.

Całokształt tematycznego dorobku habilitanta w latach 2000-2005 uzupełniają komunikaty zjazdowe w języku angielskim (13), w języku polskim (3), praca poglądowa na temat roli

interleukiny - 10 (IL-10) w astmie oskrzelowej oraz rozprawa doktorska pt. „Wpływ leczenia montelukastem sodu na uwalnianie interleukiny 10 przez stymulowanie alergenem komórki jednojądrzaste u dzieci chorych na astmę oskrzelową".

Pięcioletni okres pracy klinicznej i naukowej dr n. med. Pawła Majaka zaowocował dorobkiem naukowym, który w ocenie bibliometrycznej przekłada się na 232 punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz na współczynnik oddziaływania według klasyfikacji filadelfijskiej IF – 26,012.

Okres ten habilitant wykorzystał do przygotowania metodycznego i merytorycznego do dalszej pracy badawczej, stawiania nowych hipotez i ich naukowej weryfikacji.

b) dorobek publikacyjny (lata 2006 – 2014), po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Na dorobek naukowy tego okresu składa się autorstwo i współautorstwo dr n. med. Pawła Majaka w 37 publikacjach oryginalnych, w tym 30 opublikowanych w języku angielskim oraz 7 w języku polskim. Prace w języku angielskim zostały opublikowane w różnych światowych czasopismach alergologicznych tj. Ann Allergy Ashma Immunol; J Allergy Clin Immunol; Allergy Ashma Proc; Clin Exp Allergy, Pediatr Allergy Immunol i inne. Dorobek ten uzupełniają 2 listy do redakcji czasopisma J Allergy Clin Immunol, 3 prace poglądowe (Post Dermatol Alergol; Alergia); 1 praca kazuistyczna oraz 2 rozdziały w monografii „Astma dziecięca. Wybrane zagadnienia" Red. I. Stelmach. PZWL. Warszawa 2007.

W 10 publikacjach habilitant jest pierwszym autorem, pomysłodawcą hipotezy badawczej, wykonawcą, analizatorem uzyskanych wyników i oceny statystycznej, autorem maszynopisu. Jego wkład twórczy w redakcję tych publikacji wynosi od 70-80%. W pozostałych pracach jego wkład współautorski wynosi od 20 - 30 %.

W ocenie bibliometrycznej dziesięcioletni okres pracy naukowej i publikacyjnej dr Majaka przynosi 858 punktów MNiSW; w tym 249 pkt. przypada na prace oryginalne pierwszego autorstwa; w klasyfikacji filadelfijskiej wynosi to odpowiednio IF - 104.109 (37,914 za pierwsze autorstwo).

Celem dokonania merytorycznej charakterystyki tematyki badawczej tego okresu, z powyższej **oceny wyłączono 5 publikacji (poz. 10, 14, 23, 25, 35),** które stanowią cykl tematyczny, będący przedmiotem rozprawy habilitacyjnej: **„Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomagania i immunologicznej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową"**

W pozostałych pracach oryginalnych, poglądowych, rozdziałach monograficznych i komunikatach zjazdowych współautorstwa dr n. med. P. Majaka można wyróżnić następujące zagadnienia badawcze:

- **problematykę główną, dotyczącą alergenowo swoistej immunoterapii, stosowanej w leczeniu astmy oskrzelowej u chorych w wieku rozwojowym, uczulonych na roztocza kurzu domowego, sierść kota oraz immunoterapii podjęzykowej u dzieci z pyłkowicą; różnych aspektów oddziaływania takiej terapii na wczesną i odległą skuteczność kliniczną (reaktywność oskrzeli) i wybrane parametry immunologiczne leczonych chorych (poz. 1; 5; 13; 17; 24; 25; 27; 29; 31)**
- **wpływ wybranych leków; antyhistaminowych, przeciwzapalnych (steroidy wziewne), antyleukotrienowe (montelukast sodu)** oraz ocena stężenia tlenku azotu **(FeNO)** w powietrzu wydychanym, na reaktywność oskrzeli u dzieci z astmą oskrzelową, metabolizm kostny leczonych chorych **(poz. 4; 12; 15; 16; 21; 28; 32; 33; 34; 37)**
- **upowszechnianie programów edukacyjnych**: dla chorych dzieci na astmę i ich rodzin (7); walidacja Pediatrycznego Kwestionariusza Jakości Życia Polskich dzieci z astmą (8,30); prace poglądowe oraz rozdziały monograficzne poświęcone różnym aspektom astmy u dzieci i młodzieży; program edukacyjny dla chorych z mukowiscydozą (poz. 6) wraz z zagadnieniami rozrodczości tych chorych (poz. 8, 35); tematyka badawcza różna (poz. 2; 9; 22).

Dorobek naukowy Pawła Majaka wnosi oryginalne wartości poznawcze, służące lepszemu zrozumieniu mechanizmów leczniczych, które wpływają mniej lub bardziej korzystnie na objawy kliniczne i stan immunologiczny u chorych w wieku rozwojowym z astmą oskrzelową i/lub z pyłkowicą, po zastosowaniu alergenowo specyficznej immunoterapii, stosowanej metodą klasyczną lub podjęzykową.

Łączna ocena bibliometryczna opublikowanych prac wynosi 1090 pkt. MNiSW; według listy filadelfijskiej: IF – 130.121; według ISI Web of Science Core Collection - łączna liczba cytowań wynosi 343, indeks Hirscha = 11; według Scopus - liczba cytowań wynosi 451, indeks Hirscha = 12.

3. **Ocena cyklu tematycznego, będącego przedmiotem rozprawy habilitacyjnej: „Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomagania i immunologicznej**

skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową". Łączny IF tych 5 prac wynosi 34.875; punktacja MNiSW = 190 pkt.

a) **Montelukast treatment may alter the efficacy of immunotherapy in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2010.**

Dr n. med. Paweł Majak sformułował ciekawą hipotezę o roli leukotrienów cysteinylowych w regulacji immunologicznej odpowiedzi organizmu chorego dziecka na uczulający alergen. Teoretycznym uzasadnieniem tej hipotezy były wcześniej uzyskane wyniki badań, będące podstawą jego rozprawy doktorskiej. Doktorant wykazał w nich wzrost IL-10 w wyizolowanych komórkach jednojądrzastych stymulowanych swoistym alergenem u dzieci z astmą oskrzelową, leczonych montelukastem sodu. Hipotezę tę zweryfikował w badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo w grupie 36 dzieci z astmą, uczulonych na roztocza kurzu domowego, leczonych wziewnie budesonidem w dawce od 400-800 µg/dobę. Immunoterapii swoistej poddano 18 chorych leczonych GKSw, którzy otrzymali dodatkowo w leczeniu 5mg montelukastu oraz grupę odniesienia (18 chorych otrzymujących GKSw plus placebo). Habilitant wykazał, że dodanie montelukastu do leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi u pacjentów z astmą, poddanych immunoterapii alergenowej w tej podgrupie – spowodowało w efekcie końcowym (po 12 miesiącach obserwacji) mniejszą kliniczną i immunologiczna skuteczność SIT niż założona przez autora w hipotezie badawczej. **Szukając odpowiedzi na nieoczekiwane wyniki kliniczne w grupie interwencyjnej po zastosowaniu montelukastu vs wyniki przed zastosowaną interwencją** mierzone kontrolą objawów klinicznych astmy, FEV1, dawką dobową GKSw i stanem immunologicznym chorych, wyrażanych syntezą TGF-B1, Il-10, IL-13 przez komórki PBMC oraz funkcją komórek supresorowych $CD4^+$ $CD25^+$ Foxp3Treg - autor założył, że blokowanie zapalnego szlaku leukotrienów cysteinylowych w astmie, wiązało się prawdopodobnie z nieswoistym hamowaniem m.in. syntezy TGF-B, cytokiny warunkującej indukcję tolerancji immunologicznej, co doprowadziło do zmniejszenia skuteczności immunoterapii alergenowej w podgrupie dzieci z astmą. **Uzyskane wyniki, ze względu na wysoką wartość poznawczą, winny służyć weryfikacji zasadności stosowania montelukastu w trakcie immunoterapii swoistej u dzieci z astmą.**

b) **The effect of oral steroids with and without vitamin D_3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. Clin Exp Allergy 2009.**

W podobnym modelu badawczym, w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, habilitant weryfikował potencjalny wpływ doustnie podawanego jednorazowo glikokortykosteroidu (0.5-1.0 mg/kg m.c.) oraz glikokortykosteroidu w tej samej dawce, podawanego z wit. D_3 (1000 IU), na immunologiczną i kliniczną skuteczność specyficznej alergenowo immunoterapii (SIT) u 54 dzieci w wieku 6-12 lat z astmą oskrzelową, uczulonych na roztocza kurzu domowego. Habilitant stwierdził, że pojedyncza immunosupresyjna dawka prednizonu, podana jedynie w dniu rozpoczęcia wstępnej fazy SIT, wyhamowała indukcję limfocytów regulatorowych, co wpłynęło niekorzystnie na kliniczną skuteczność odczulania. Po 12 miesiącach stosowania SIT, zredukowana dawka steroidu wziewnego (GKSw) kontrolującego objawy kliniczne astmy w grupie kontrolnej (bez podaży prednizonu) była o 50% niższa w stosunku do dawki wyjściowej GKSw. W grupie dzieci chorych z astma, która w dniu rozpoczęcia SIT otrzymała prednizon, wyjściową dawkę GKSw, niezbędną do właściwej kontrolo astmy zmniejszono tylko o 25%. Hamowanie skuteczności SIT, zależne od wstępnej podaży steroidu, nie dotyczyło chorych z astmą którzy równocześnie z prednizonem otrzymali wit.D_3. **Autor wyciąga kolejne wnioski z powyższej pracy, mające znaczenie poznawcze i praktyczne, że glikokorykosteroid podany jednorazowo w dawce immunosupresyjnej chorym z astmą oskrzelową w momencie rozpoczęcia swoistej immunoterapii, zmniejsza jej immunologiczną i kliniczną skuteczność. Temu niekorzystnemu efektowi jednorazowej, doustnej podaży kortykosteroidu można zapobiegać podając tym chorym dodatkowo odpowiednią dawkę wit. D_3.**

Cenną w dorobku naukowym habilitanta jest również praca badawcza dotycząca poszukiwania markerów wskazujących na możliwość zmniejszenia ciężkości przebiegu klinicznego astmy w dwu podgrupach chorych – poddanych immunoterapii swoistej oraz w grupie porównawczej tj. leczonych farmakologicznie ze względu na brak zgody na odczulanie, pomimo wskazań do tego typu terapii. Wyniki badań po 5.letnim leczeniu, zostały przedstawione w pracy:

c) **Transforming growth factor – beta1 and IL-13 response to alergen predict steroid needs in asthmatic children. Pulmonary Pharmacology &Therapeutics 2013.**

Badania obejmowały 18 dzieci z astmą, które ukończyły 5.letnią kurację SIT oraz 14 osobową grupę chorych z astmą, leczonych farmakologicznie. Celem badania była ocena indukcji limfocytów o fenotypie $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ oraz odpowiedzi cytokinowej i proliferacyjnej na alergen uczulający i możliwość obniżania dawki GKSw - parametrów będących efektem

5.letniego leczenia SIT. W grupie leczonych farmakologicznie oceniono zmianę w dawce stosowanych GKSw, niezbędnych do kontroli astmy w badanym okresie. Zgodnie z założeniem badawczym, u dzieci odczulanych, minimalna dawka GKSw kontrolująca objawy astmy uległa większej redukcji, niż w grupie dzieci nieodczulanych. Wśród pacjentów z grupy porównawczej, redukcję ciężkości przebiegu astmy w 5.letniej obserwacji, obserwowano tylko u tych chorych, u których stwierdzono wyjściowo - wyższą odpowiedź syntezy TGF-beta1 oraz mniejszą odpowiedź w zakresie produkcji IL-13 przez komórki jednojądrzaste stymulowane *in vitro* odczulanym alergenem (extract Phostal). Poczynione spostrzeżenia immunomodulujacego wpływu wit. D_3 na efekty skuteczności immunoterapii swoistej u dzieci z astmą **(publikacja b),** zostały pogłębione przez habilitanta w dalszych badaniach, których efektem są 2 publikacje:

d) **Vitamin D supplementation in children may present asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection (Letter to the Editor). J Allergy Clin Immunol. 2011.**

oraz

e) **Correlation of vit. D with Foxp3 induction and steroid – sparing effect of immunotherapy in asthmatic children.**

Oceniono wpływ suplementacji wit. D na nasilenie dolegliwości klinicznych (liczbę zaostrzeń) astmy w okresie jesienno – zimowym, w zależności od podaży profilaktycznej wit. 25(0H)D i jej stężenia surowiczego w 2 grupach chorych w wieku 5-18 lat (24 chorych leczonych wyłącznie GKSw; 24 chorych - grupa GKSw + wit D3, 500 IU). Po 6 miesiącach obserwacji, mimo braku istotnej różnicy w surowiczym stężeniu wit. D w obydwu podgrupach - w grupie otrzymującej wit. D, liczba chorych z zaostrzeniami astmy była mniejsza, niż w grupie kontrolnej (bez suplementacji wit. D). Analiza regresji logistycznej wykazała, że sezonowy spadek wit. 25(OH)D. zwiększa 8.krotnie ryzyko zaostrzenia u badanych dzieci.

Kontynuacją tych badań było sprawdzenie nowej hipotezy badawczej, która dotyczyła ustalenia zależności pomiędzy surowiczym stężeniem 25(0H)D, a skutecznością stosowanej immunoterapii alergenowej u dzieci z astmą, uczulonych na roztocza kurzu domowego. Wykazano, że kliniczne i immunologiczne efekty SIT u dzieci uczulonych na roztocza kurzu domowego z objawami astmy zależą od surowiczego stężenia wit. D u leczonych chorych; wartość diagnostyczna lepszej odpowiedzi na SIT ustalona została na 30 ng/ml. Chorzy z astmą i z wartościami wyższymi surowiczego stężenia 25(0H) stanowili podgrupę, w której po roku leczenia SIT stwierdzano – wyższe stężenia TGF-B1 i komórek z ekspresją $Foxp3^+$

wpływających na znaczące zmniejszenie częstości objawów astmatycznych oraz zmniejszenie dawki GKSw, kontrolującej przebieg astmy w badanej grupie chorych.

4. **Podsumowanie końcowe.**

Całokształt dorobku naukowego dr n. med. Pawła Majaka oceniam bardzo pozytywnie. Doktor Majak należy do młodych, uzdolnionych przedstawicieli nauki polskiej. Od chwili rozpoczęcia pracy zawodowej, włączony do zespołu badawczego, doskonalił w ciągu 15 lat umiejętności badawcze, których przejawem było początkowo współautorstwo, a następnie autorstwo licznych prac oryginalnych, publikowanych głównie w alergologicznych czasopismach zagranicznych i prestiżowych czasopismach polskich. Koncentrując swoje badania głównie nad skutecznością alergenowo swoistej immunoterapii (SIT) u pacjentów w wieku rozwojowym z astmą oskrzelową – stworzył i zweryfikował oryginalne hipotezy badawcze, dotyczące wpływu leków antyleukotrienowych, systemowej steroidoterapii oraz wit. D_3 na skuteczność kliniczną i immunologiczną leczenia tych chorych. Badania te wnoszą nowe wartości poznawcze w rozumieniu i uzasadnieniu stosowania różnych metod leczenia chorych z astmą. Wyniki uzyskanych badań mają także przełożenie praktyczne, co do wskazań kiedy i jak należy realizować alergenowo swoistą immunoterapię w codziennej pracy zawodowej. Wartość merytoryczna badań przekłada się także na znaczącą liczbę publikacji autorstwa i współautorstwa doktora Majaka. Łączna ocena bibliometryczna opublikowanych prac wynosi 1090 pkt. MNiSW; IF- 130,121; łączna liczba cytowań: 343, indeks Hirscha - 11 według ISI Web of Science Core Collection; według Scopus - 451 cytowań; indeks Hirscha - 12 .

W świetle powyższych faktów dr n. med. Pawel Majak spełnia wszelkie merytoryczne i formalne wymogi do ubiegania się o przyznanie mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Popieram wniosek habilitanta do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów. Zwracam się do członków Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przeprowadzenie przewodu habilitacyjnego dr n. med. Pawła Majaka.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

Białystok 12. 11. 2014.