Prof. dr hab. n. med.
WŁADYSŁAW PIERZCHAŁA
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób płuc
40-762 Katowice, ul. Bałtycka 42 E
tel. 252-31-47

Ocena dorobku naukowego dr n med Damiana Tworka zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych I tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz 595 z póź. zm.)

W wykazie publikacji **dr n med. Damiana Tworka** znajduje się **70 pozycji** z czego **19 to prace oryginalne (w tym 3 wchodzące w skład dysertacji habilitacyjnej)** oraz 12 prac poglądowych (w tym 1 wchodząca w skład dysertacji) i jedna praca kazuistyczna. Resztę stanowią doniesienia z międzynarodowych zjazdów naukowych opublikowane w formie streszczeń w suplementach indeksowanych czasopism.

Ilościowa ocena biblio metryczna prac (z wyłączeniem umieszczonych w dysertacji) wynosi **486** punktów MNiSW, a **IF= 55,789**.
Punktacja za prace oryginalne to **368** pkt MNiSW,**IF = 41,614.**
Punktacja za prace dr n med. Damiana Tworka jako pierwszego autora to 161 p.MNiSW, IF = **11,218.**
Punktacja prac umieszczonych w dysertacji:
Publikacje oryginalne **3** (**125** punktów MNiSW, **IF = 22,309)** oraz **1** praca poglądowa (**13** punktów MNiSW) .
Cytowane publikacje: za ISI Web of Science Core Collection - **115** cytowań **(**indeks Hirscha 6), wg. Scopus - 125 cytowań (indeks Hirscha **7).**
Udział w projektach badawczych:
Dr n med. Damian Tworek był kierownikiem projektu badawczego: „Ocena znaczenia alarmin produkowanych przez nabłonek dróg oddechowych w patogenezie Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc". Konkurs Narodowego Centrum Nauki SONATA13.

Dorobek naukowy oryginalny dr n med. Damiana Tworka obejmuje z jednej strony badania podstawowe nad patomechanizmem komórkowym zapalenia alergicznego w astmie, nieżycie nosa i alergii skórnej oraz pojedyncze prace dotyczące zapalenia eozynofilowego w POChP. Z drugiej strony dorobek ten stanowią prace kliniczne o znaczeniu praktycznym dotyczące skuteczności leków wziewnych w astmie i podjęzykowej immunoterapii swoistej w nieżycie nosa oraz znaczenia diagnostycznego donosowej prowokacji aspirynowej u chorych na astmę.

W kontekście tego dorobku dr n med. Damian Tworek prezentuje się jako sprawny naukowiec w obszarze nauk klinicznych z mocnym oparciem w immuno i cytobiologii. W większości tych publikacji (w 12 z 19) jest On pierwszym autorem.
Również w 4 publikacjach (3 oryginalne + 1 poglądowa), które stanowią aplikację habilitacyjną dr n med. Damian Tworek jest pierwszym autorem. Pozostali autorzy złożyli odpowiednie oświadczenia o jego udziale w tych pracach.

Najważniejsze osiągnięcie naukowe dr n med. Damiana Tworka to:

- Weryfikacja przydatności pomiaru wskaźnika zapalenia alergicznego (tlenku azotu) po prowokacji aspiryną lizynową w astmie i alergicznym nieżycie nosa.
- Współudział w opracowaniu wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego wykonywania próby prowokacyjnej żywym owadem w diagnostyce alergii na jad owadów błonkoskrzydłych.
- Uczestnictwo w badaniach nad wpływem leczenia desloratadyną na objawy astmy u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, który towarzyszył astmie i badaniach nad efektywnością swoistej immunoterapii alergenowej w zależności od terminu jej stosowania w stosunku do okresu pylenia oraz skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu astmy propionianu flutikazonu stosowanego w cyklohalerze.
- Badania eksperymentalne nad udziałem interleukin CXCL9, CXCL10 i CXCL11 w rozwoju zapalenia alergicznego oraz udziału w nim bazofilów i eozynofilów.

Opinia ogólna dotycząca dorobku naukowego.

Dorobek naukowy dr n med. Damiana Tworka jest wyróżniający poprzez to, że w ostatnim okresie stał się on jednokierunkowy, oryginalny i przynosi odpowiedzi na ważne pytania o mechanizmy zapalenia w chorobach obturacyjnych układu oddechowego. Całość dorobku jest jednorodnym cyklem prac potwierdzającym planową i konsekwentną naukową drogę twórczą dr n med. Damiana Tworka, który wniósł znaczący wkład w rozwój naukowy alergologii.
Istotnym czynnikiem aktywizującym jego karierę naukową był jego 3 letni *post doctoral fellowship* w Cardio Respiratory Lab. Departament of Medicine, McMaster University.

Działalność dydaktyczna dr n med. Damiana Tworka obejmowała i obecnie obejmuje szkolenie przed i podyplomowe lekarzy.
Szkolenie przed dyplomowe w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi to prowadzone przez Niego ćwiczenia praktyczne, seminaria i wykłady w Klinice Chorób Wewnętrznych dla studentów Wydziału Lekarsko Dentystycznego z zakresu propedeutyki interny, a obecnie dla studentów Wydziału Lekarskiego z zakresu chorób płuc. Ponadto ćwiczenia i seminaria dla studentów anglojęzycznego Wydziału Lekarskiego z zakresu propedeutyki interny oraz chorób płuc.
Szkolenie podyplomowe w ramach specjalizacji dr n med Damian Tworek realizuje jako kierownik specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych oraz jako wykładowca konferencji i kursów doskonalących umiejętności lekarskie.

Działalność organizacyjna dr n med. Damiana Tworka polegała na przewodniczeniu w latach 2009 -2012 Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz współpracy z redakcjami czasopism naukowych w opracowywaniu redakcyjnym manuskryptów prac naukowych jako recenzent (Respiratory Medicine, American Journal of Rhinology and Allergy, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Advances in Respiratory Medicine).

Recenzja elementów dorobku naukowego dr n med. Damiana Tworka stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego.

Ocena formalna:
Dr n med. Damian Tworek w swojej aplikacji przedstawił **cykl 4 prac na który składają się 3 publikacje oryginalne i 1 poglądowa.**
Prace te były opublikowane w:
Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:957,
Clin Exp Allergy 2017;47:900,
Respir Res. 2018;19:108
oraz
Adv Respir Med. 2017;85:271 (praca poglądowa).

Ilościowa ocena biblio metryczna prac oryginalnych zawiera się w **125** punktach MNiSW a **IF = 22,309) + 1** praca poglądowa = **13** punktów MNiSW.

Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego dotyczy dysertacji łączącej ww. publikacje i noszącej tytuł:

"Rola alarmin produkowanych przez nabłonek dróg oddechowych (IL-25, IL-33 i TSLP) w patogenezie obturacyjnych chorób płuc ze szczególnym uwzględnieniem astmy alergicznej i fenotypu eozynofilowego przewlekłej obturacyjnej choroby płuc"

Osiągnięcie to oceniono pod względem:

1. Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność
2. Wykorzystanie źródeł wiedzy
3. Poprawność założeń badawczych (problemy, przesłanki hipotezy)
4. Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki
5. Uwagi krytyczne

Ad.1. Trafność podjętej tematyki.

Potwierdza ją pozytywnie autorska analiza dr n med. Damiana Tworka, która dotyczy dotychczasowych badań nad zróżnicowanym mechanizmem zapalenia chorób obturacyjnych układu oddechowego - astmy alergicznej i POChP.

Ad.2. Wykorzystanie źródeł wiedzy

Dr n med. Damian Tworek wywiódł własną hipotezę badawczą na podstawie przesłanek naukowych pochodzących z bieżących publikacji naukowych obejmujących obszar zainteresowania habilitanta. Wskazywały one że:

- IL-25 jest cytokiną istotną dla rozwoju i podtrzymania zapalenia alergicznego. bowiem wykazano wzrost stężenia tej cytokiny w alergii w porównaniu z osobami bez cech atopii.
- Eozynofile krwi obwodowej wykazują wyższą ekspresję IL-17RB w porównaniu z osobami zdrowymi atopowymi i nieatopowymi.
- IL-25 aktywuje szereg komórek ważnych w patogenezie astmy, takich jak, eozynofile, bazofile oraz niedawno scharakteryzowana grupa tzw. ILC2.
- Ekspozycja na alergen zwiększa ekspresję IL-25 i jej receptora w błonie śluzowej oskrzeli.
- W przypadku komórek ważnych dla rozwoju zapalenia alergicznego, odnotowano zwiększenie liczby IL-25R+ eozynofilów i limfocytów

- Pobudzone HPC produkujące IL-5 i IL-13 są wykrywalne w indukowanej plwocinie uzyskanej od chorych na astmę, a ich liczba w drogach oddechowych rośnie po prowokacji wziewnej alergenem.
- W miejscu zapalenia alergicznego HPC różnicują się do dojrzałych komórek tucznych, eozynofilów i bazofilów w procesie tzw. „hemopoezy in situ".
- Receptor IL-33, ST2, jest obecny na powierzchni wielu rodzajów komórek, m.in. eozynofilów. Zależna od ST2 aktywacja prowadzi do produkcji przez eozynofile wolnych rodników tlenowych i IL-8 oraz zwiększa ich przeżycie.
- pDC stymulowane równocześnie limfopoetyną zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) i ODN klasy B indukują powstawanie limfocytów T regulatorowych FOXP3+.
- Wśród mysich pDC na podstawie ekspresji CD8α i CD8ß można wyróżnić trzy populacje o odrębnych funkcjach. CD8α+ß- pDC oraz CD8α+ß+ pDC mogą pełnić funkcje ochronne poprzez zdolność do wygaszania nadaktywności oskrzeli i indukcji limfocytów T regulatorowych FOXP3+. Z drugiej strony pDC mogą stymulować zależne od alergenu różnicowanie limfocytów T oraz produkcję cytokin Th2 w stopniu podobnym do mDC.
- Pewne dane sugerują również, ze pDC mogą odgrywać rolę w procesie remodelingu poprzez produkcję granzymu B po eskpozycji na alergen.

Ad.3. Poprawność założeń badawczych (problemy, przesłanki hipotezy)

Założenia i hipotezy badawcze zawarte w publikacjach pierwotnych dr n med. Damiana Tworka włączonych do Jego aplikacji habilitacyjnej są poprawne. Należało bowiem odpowiedzieć na pytanie dotyczące podobieństw i różnic w mechanizmach komórkowego zapalenia w astmie i „eozynofilowym" POChP.

Z dotychczasowych badań innych autorów wynikało bowiem, że:

- Ekspozycja na alergen zwiększa ekspresję IL-25 i jej receptora (IL-17RB) w błonie śluzowej oskrzeli.
- Ekspozycja alergenowi zwiększa liczbę IL-25R+ eozynofilów i limfocytów.
- IL-25 jest cytokiną istotną dla rozwoju i podtrzymania zapalenia alergicznego.
- Eozynofile krwi obwodowej wykazują wyższą ekspresję IL-17RB
- **Jednak nie badano w tym aspekcie komórek dendrytycznych. Co jest elementem oryginalności naukowej dr n med. Damiana Tworka.**

Ad.4. Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Oryginalnymi elementami prac dr n med. Damiana Tworka, które mają **naukowe znaczenie poznawcze są:**

- Zaobserwowany wzrost IL17RB+ **mDC i pDC** w krwi i w plwocinie indukowanej po inhalacji alergenu.
  (Z tego wynika kolejna hipoteza o tym, że zwiększenie ekspresji IL-17RB może następować już w szpiku, a wzrost IL-17RB+ komórek dendrytycznych w drogach oddechowych wynika z ich migracji do miejsca zapalenia – błony śluzowej oskrzeli).
- Wykazanie dodatniej korelacji między liczbą IL-17RB+ **mDC**, w plwocinie indukowanej i liczbą eozynofilów oraz stężeniem tlenku azotu w powietrzu wydychanym po prowokacji alergenem. Wskazuje to na rolę mDC w rozwoju zapalenia alergicznego.
- Ujawnienie dodatniej korelacji pomiędzy liczbą IL-17RB+ **pDC** w plwocinie indukowanej i PC_{20} metacholiny oraz ujemnej korelacji liczby tych komórek z polem pod krzywą procentowego spadku FEV_1 24 godziny po inhalacji alergenu. Potwierdza to ich ochronną rolę w odpowiedzi zapalnej indukowanej alergenem.
- Stymulacja **pDC** IL-25 prowadzi do wzrostu ekspresji TLR9 zaangażowanego w odpowiedź przeciwwirusową.
- U chorych na astmę prowokacja wziewna alergenem wpływa na TLR-zależną ekspresję alarmin nabłonkowych (IL-17RB, ST2 i TSLPR), głównie TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor.
- Stężenia IL-33 w kondensacie powierza wydychanego u chorych na POChP są wyższe niż u zdrowych osób niepalących i porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u chorych na astmę alergiczną.
- Istnieje dodatnia korelacja między stężeniem IL-33 w kondensacie powietrza i odsetkiem oraz liczbą eozynofilów w krwi obwodowej zarówno w astmie jak i w POChP.
- Stężenie IL-33 jest wyższe w indukowanej plwocinie i surowicy krwi chorych na POChP z fenotypem eozynofilowym (odsetek eozynofilów w plwocinie >3%) w porównaniu z chorymi na POChP bez eozynofilii.

Uwagi krytyczne:

Dr n med. Damian Tworek w trzech publikacjach oryginalnych uzyskał wiele interesujących wyników, które pozwoliły na wyciągniecie trafnych wniosków.

W niektórych przypadkach wnioski te zostały rozbudowane w postać hipotezy - np:

- *Wyniki badania pokazały, że IL-25 nie tylko uczestniczy w rozwoju zapalenia alergicznego, ale może również odgrywać rolę ochronną po ekspozycji na alergen. IL-25 może być ważnym ogniwem łączącym wrodzoną i nabyta odpowiedź immunologiczną poprzez regulację ekspresji TLR9 przez pDC, modulując w ten sposób funkcję tej grupy komórek w zapaleniu alergicznym.*

Wniosek ostateczny recenzenta:

Na podstawie dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz szczegółowej aplikacji habilitacyjnej **wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o nadanie dr n med. Damianowi Tworkowi stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.**

Recenzent:

Prof. dr hab. n med. Władysław Pierzchała

Profesor honorowy

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach