

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Michał Panek

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 10 listopada 2016 – dyplom specjalisty w dziedzinie choroby płuc
- 21 listopada 2013 - dyplom specjalisty w dziedzinie choroby wewnętrzne
- 26 czerwca 2012 – stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskany z wyróżnieniem na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena częstości występowania polimorfizmów genu receptora dla glikokortykosteroidów *NR3C1* w populacji polskiej i ich rola w etiopatogenezie astmy”; promotor: prof. zw. dr hab. med. Piotr Kuna
- 03 sierpnia 2006 – tytuł lekarza uzyskany na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- od 01 października 2015 – adiunkt w Klinice Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii - Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2011-2015 – asystent w Klinice Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii - Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2007-2011 – Stacjonarne Studia Doktoranckie w Klinice Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

- 2007 - 2011 – młodszy asystent w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii SP ZOZ USK Nr 1 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- od 2013 – starszy asystent w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii SP ZOZ USK Nr 1 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2006-2007 – staż podyplomowy w SP ZOZ USK Nr 1 Uniwersytetu Medycznego 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:

„Wpływ wybranych zmiennych genetycznych i osobowościowych na kliniczny przebieg astmy oskrzelowej”

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

1. **Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, Przemęcka M, Górski P, Kuna P, Szemraj J.** The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med.* 2012 Jul;30(1):142-50.

(IF 1.957; 5Y IF 2.048 MNISW 25)

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

2. **Panek M, Pietras T, Fabijan A, Ziolo J, Wieteska L, Małachowska B, Fendler W, Szemraj J, Kuna P.** Identification and association of the single nucleotide polymorphisms, C-509T, C+466T and T+869C, of the TGF- β 1 gene in patients with asthma and their influence on the mRNA expression level of TGF- β 1. *Int J Mol Med.* 2014 Oct;34(4):975-86.

(IF 2.088; 5Y IF 2.141 MNISW 20)

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

- 3. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Ziolo J, Wieteska Ł, Małachowska B, Fendler W, Szemraj J, Kuna P.** The *NR3C1* glucocorticoid receptor gene polymorphisms (*Tth1111*, *BclI*, ER22/23EK, N363S) may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients. *Inflammation* 2015 Aug;38(4):1479-92.

(IF 2.618; 5Y IF 2.513 MNiSW 20)

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

- 4. Panek M, Pietras T, Witusik A, Wieteska Ł, Małachowska B, Mokros Ł, Fendler W, Szemraj J, Kuna P.** Identification and association of relationships between selected personal and environmental factors and formal components of temperament and strategies of coping with stress in asthmatic patients. *Physiology & Behavior* 2015 Oct 1;149:269-78.

(IF 2.461; 5Y IF 2.986; MNiSW 30)

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%.

- 5. Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P.** The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland - health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine* (2016). DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.009.

(IF 3.036; 5Y IF 3.213; MNiSW 30)

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%.

6. **Panek M, Jonakowski M, Ziolo J, Pietras T, Wieteska Ł, Małachowska B, Mokros Ł, Szemraj J, Kuna P.** Identification of Relationships Between Interleukin 15 mRNA and Brain-Derived Neurotrophic Factor II mRNA Levels With Formal Components of Temperament in Asthmatic Patients. *Molecular Neurobiology* (2016). DOI: 10.1007/s12035-016-9768-7.

(IF 5.397; 5Y IF 5.392; MNiSW 40)

Mój wkład na powstanie tej pracy polegał na pomysłach badania, zaplanowaniu badania, zebraniu grupy pacjentów, zebraniu danych, wykonaniu doświadczeń, analizie statystycznej oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

Łączny Impact Factor prac zgłaszanych jako osiągnięcie – 17,557 (MNiSW 165)

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

The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma.

Opublikowana praca stanowi część rozprawy doktorskiej. Rozpoczyna cykl prac poświęconych genetycznym uwarunkowaniom astmy. W artykule szczegółowo omówiono wielogenowe przyczyny regulacji przewlekłego zapalenia, obrazy fenotypów choroby u pacjenta w ścisłym powiązaniu z interakcją gen/gen – środowisko. W pracy Autor zebrał, rozszerzył i podsumował swoje dotychczasowe badania nad typową morfologią „genetyczną”, czyli danymi dotyczącymi rozkładu alleli w populacji, oraz znaczeniem form polimorficznych genu *NR3C1* w patogenezie astmy z uwzględnieniem ich znaczenia funkcjonalnego. Prowadzono także prace nad SNP genu *NR3C1* dotychczas niebadanymi w astmie. Podjęto próbę znalezienia nowych form polimorficznych w tej chorobie o potencjalnym znaczeniu dla jej przebiegu. W kontekście przewlekłego zapalenia toczącego się w astmie szczególnie ważnym problemem jest zjawisko oporności na leki (tj. na GKS). Typ 1 tej oporności jest indukowany przez cytokiny, zaś typ 2 wykazuje związki z mutacjami i formami polimorficznymi genu *NR3C1*. Analizie poddano dwa SNP-y. N363S (A>G) zlokalizowany jest w eksonie 2 genu *NR3C1* w pozycji 1220. Wystąpienie tego SNP powoduje zamianę asparaginy na serynę w kodonie 363 w białku receptorowym. W świetle wcześniejszych prac van den Akker i

współpracowników (van den Akker EL et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2800-03), którzy wykazali *in vitro* w ludzkich obwodowych komórkach jednojądrzastych, że wystąpienie postaci zmutowanej N363S korelowało z istotnie wyższą zdolnością do transaktywacji genów odpowiadających na kompleks GKS-receptor dla GKS, i wiązało się to ze wzrostem wrażliwości na GKS *in vivo*, Autor ocenił wpływ tego SNP na fenotyp choroby. Drugim badanym SNP był I559N (T>A) zlokalizowany w eksonie 5 genu *NR3C1* w pozycji 1808. Wystąpienie tej formy polimorficznej genu powoduje zamianę izoleucyny na asparaginę w 559 kodonie w obszarze LBD (ang. *ligand binding domain*; domena wiążąca ligand) receptora dla GKS. Wystąpienie I559N SNP skutkuje nie przyłączaniem się ligandu do receptora, co wywiera negatywny efekt regulacyjny na „dziką” (ang. *wild type*, WT) postać receptora skutkując powstawaniem heterokompleksów nieaktywnego białka. Powoduje to opóźnienie translokacji jądrowej homozygotycznej postaci receptora dla GKS. Nasze badanie z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej wykazało i potwierdziło, że chorzy o niekontrolowanym fenotypie zapalenia z astmą umiarkowaną oraz ciężką charakteryzują się większą częstością wariantu AA N363S w porównaniu z grupą kontrolną, która wiąże się ze zmniejszoną wrażliwością komórek na GKS. Potwierdzono tym samym wcześniejsze doniesienia zespołu Autorów. W populacji chorych na astmę niekontrolowaną umiarkowaną do ciężkiej stwierdzono mniejszą częstość wariantów AG i GG N363S, co wiązało się z osłabioną odpowiedzią na leczenie przeciwzapalne GKS. Mierzalnym skutkiem utraty polimorficznych wariantów N363S genu *NR3C1* była utrata kontroli objawów astmy, potwierdzona wynikami testów kontroli astmy ACT™ (ang. *Asthma Control Test*). Występowanie w kodonie 363 genu *NR3C1* wariantu polimorficznego AG lub GG koreluje ze wzrostem przeciwzapalnych efektów leczenia GKS, i ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju astmy niekontrolowanej (ciężkiej i umiarkowanej). Badanie SNP I559N nie wykazało istnienia w analizowanej populacji osób zdrowych oraz chorych z astmą wariantów polimorficznych. Wszystkie wyniki zostały zweryfikowane i potwierdzone za pomocą sekwencjonowania. Praca została opublikowana w ramach rozprawy doktorskiej. Z recenzji doktoratu nadesłanej przez prof. Karinę Jahnz-Różyk: „W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią istotny postęp w badaniach naukowych, a także mogą mieć w przyszłości znaczenie praktyczne w planowaniu przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi. (...) Uważam, więc tę pracę za wyróżniającą się”.

Identification and association of the single nucleotide polymorphisms, C-509T, C+466T and T+869C, of the TGF-β1 gene in patients with asthma and their influence on the mRNA expression level of TGF-β1.

Praca stanowi kontynuację i rozszerzenie badań nad rolą wybranych białek mediujących zapalenie w astmie. W pracy poddano analizie wpływ form polimorficznych genu TGF- β 1 na poziom ekspresji cytokiny (mRNA) odpowiedzialnej za nadreaktywność oskrzeli i rozwój zmian strukturalnych ścian oskrzeli. Genotypowanie przeprowadzono za pomocą nowoczesnych technik badawczych z zakresu biologii molekularnej. Weryfikacji wyników dokonano przy użyciu sekwencjonowania. Ekspresję genu oceniono metodą RT-PCR. W badaniu oceniono częstość i rolę form polimorficznych (C-509T, C466+T, T+869C) genu TGF- β 1 w grupie chorych na astmę i w grupie kontrolnej. Uzyskano odpowiednio wyniki dla chorych, jak i zdrowych: C-509T SNP (kontrola TT/CT/CC-0.4444/0.5309/0.0247; chorzy TT/CT/CC-0.3699/0.6012/0.0289), C466+T SNP (kontrola TT/CT/CC-1.000/0.000/0.000; chorzy TT/CT/CC-1.000/0.000/0.000) i T+869C SNP (kontrola TT/CT/CC-1.000/0.000/0.000; chorzy TT/CT/CC-1.000/0.000/0.000). Stwierdzono, że tylko forma polimorficzna C-509T genu TGF- β 1 pełni ważną funkcję w patogenezie astmy i jest czynnikiem ryzyka utraty kontroli klinicznej choroby ([TT] vs [CC/CT] OR=2.38; C.I.=1.22-4.66; p=0.0103). Wykazano różne poziomy ekspresji TGF- β 1 mRNA pomiędzy chorymi na astmę, a grupą kontrolną. Wyższy poziom ekspresji genu TGF- β 1 korelował z czasem rozpoznania choroby u pacjentów powyżej 16 roku życia. Można to tłumaczyć dłuższym w czasie wpływem TGF- β 1 na procesy wzrostu, różnicowania, migracji komórek w oskrzelach pacjentów z astmą, jak również regulacyjnym wpływem na odpowiedź zapalnie zmienionych komórek w drogach oddechowych. Chodzi tu o procesy formowania, jak i degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej, procesy chemotaksji oraz apoptozy komórek nabłonka oskrzeli. Niniejsze badanie wykazuje, że C-509T SNP genu TGF- β 1 jest istotnym klinicznie czynnikiem ryzyka astmy, a cytokina TGF- β 1 przyczynia się do progresji choroby. Dla dwóch pozostałych C466+T SNP i T+869C SNP nie stwierdzono statystycznie ważnych korelacji na poziomie założonej istotności. Tym samym można domniemywać, że te formy polimorficzne C466+T i T+869C genu TGF- β 1 występują bardzo rzadko i prawdopodobnie należało by tu mówić raczej o mutacji niż SNP. Spośród licznych poznanych SNP-ów w genie TGF- β 1 to właśnie C-509T promotora genu TGF- β 1 wydaje się być uznanym powszechnie czynnikiem ryzyka rozwoju astmy i atopii, a także wpływa na poziom TGF- β 1 mRNA. C-509T SNP koreluje z ryzykiem rozwoju choroby oskrzeli ze świstami i ciężkością przebiegu astmy. Należy podkreślić, że jak dotąd nie prowadzono w populacji polskich chorych na astmę pogłębionych badań nad rolą form polimorficznych C-509T, C466+T i T+869C genu TGF- β 1 za pomocą tak nowatorskich metod jak zastosowane w prezentowanej pracy. Podsumowując, z spośród zbadanych SNP-ów tylko jeden, C-509T, okazał się być istotnym klinicznie haplotypem i czynnikiem ryzyka astmy (genotyp TT).

The NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms (Tth111I, BclI, ER22/23EK, N363S) may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients.

W świetle wyników badań przeprowadzonych w poprzednich latach podjęto próbę zbiorczej analizy wpływu form polimorficznych genu *NR3C1* na poziom ekspresji cytokiny TGF- β 1. Warto zauważyć, że jest to pierwsza praca podejmująca temat wpływu SNP *NR3C1* na poziom TGF- β 1 mRNA w astmie. Mając na uwadze wcześniejsze badania naukowe Autora interesująca wydała się hipoteza zależności pomiędzy występowaniem form polimorficznych genu *NR3C1*, a zwiększeniem ekspresji czynników zaangażowanych w patogenezę zapalenia w astmie, m.in. TGF- β 1. Zaznaczenia wymaga fakt, że do badania włączono ponad 330 uczestników. Mając na uwadze złożony model indukowania niewrażliwości na GKS warto zwrócić uwagę, że w przedstawionej pracy wykazano istotny wpływ form polimorficznych genu *NR3C1* na poziom ekspresji TGF- β 1 mRNA. Dwa, z czterech analizowanych SNP *NR3C1*, istotnie klinicznie korelują z ekspresją TGF- β 1. Zarówno *Tth111I* SNP, jak i *N363S* SNP wpływały na zwiększenie poziomu ekspresji mRNA dla TGF- β 1, tym samym powodowały nasilenie zapalenia w przebiegu astmy. Genotyp AA *Tth111I* oraz genotyp AA *N363S* najsilniej indukowały wzrost wartości TGF- β 1. W związku z tym, że SNP genu *NR3C1* nasilają niewrażliwość na GKS, należy stwierdzić, że *Tth111I* oraz *N363S* istotnie modulują poziom TGF- β 1 u chorych na astmę, którzy leczeni są GKS. Iloczyn ekspresji dwóch alleli A omawianych *Tth111I* i *N363S* SNP genu *NR3C1*, okazał się być determinantą najsilniej korelującą ze wzrostem poziomu TGF- β 1, a tym samym z utratą kontroli astmy. Zatem, genotyp AA *Tth111I* SNP i genotyp AA *N363S* SNP są istotnymi molekulowymi czynnikami ryzyka rozwoju astmy ciężkiej, odpornej i trudnej do leczenia. Uważa się, że obserwowana oporność na GKS oraz prawidłowy profil metaboliczny u nosicieli *Tth111I* SNP jest wynikiem występowania u tych chorych polimorfizmu ER22/23EK. Polimorfizm *Tth111I* występuje bowiem w sprzężeniu z ER22/23EK SNP. Prawdopodobnie sam *Tth111I* SNP jest polimorfizmem niefunkcyjnym. Skutki jego występowania obserwowane są tylko w powiązaniu z ER22/23EK. Liczne prace potwierdzają rolę *N363S* SNP w zwiększaniu zdolności kompleksu GKS-GKR do transaktywacji genów docelowych. Badania naukowe potwierdzają, że chorzy o niekontrolowanym fenotypie zapalenia z astmą umiarkowaną i ciężką charakteryzują się większą częstością wariantu AA *N363S* genu *NR3C1* w porównaniu z grupą kontrolną, co wiąże się ze zmniejszoną wrażliwością komórek na GKS. Skutkuje to zmianą aminokwasów, która powoduje strukturalne zmiany w regionie A/B receptora glikokortykosteroidowego. To z kolei wpływa na funkcjonowanie znajdującej się w tym obszarze domeny czynnościowej AF1 GKR. *N363S* SNP reguluje również poziom fosforylacji samego receptora. Wpływa na interakcje receptora glikokortykosteroidowego z wieloma czynnikami transkrypcyjnymi, które modyfikują zdolności GKR do transaktywacji genów docelowych. *N363S*

ogranicza aktywność AP-1. Zatem, niewrażliwość GKR na GKS spowodowana formami polimorficznymi *Tth1111* i N363S genu *NR3C1* powoduje istotne klinicznie niezahamowanie TGF- β 1 mRNA ekspresji w astmie, co potwierdziliśmy w naszym badaniu kontrolowanym grupą zdrowych ochotników. Wzrost ekspresji TGF- β 1 jest niekorzystnym klinicznie i rokowniczo zjawiskiem, które przyczynia się do progresji choroby oraz sprzyja utrwaleniu obturacji oskrzeli.

Identification and association of relationships between selected personal and environmental factors and formal components of temperament and strategies of coping with stress in asthmatic patients.

Astma jest chorobą psychosomatyczną o złożonej etiopatogenezie. Heterogenna natura astmy, niepełna penetracja genów, zróżnicowana ekspresja białek, obecność fenokopii, złożone interakcje gen-gen, oraz środowisko-gen sprawiają, że dokładne opisanie molekularnych mechanizmów indukcji zaburzeń psychopatologicznych i zmian zachowania jest zagadnieniem trudnym. Mając powyższe na uwadze, podjęto próbę oceny roli wybranych czynników osobniczych (formy polimorficzne genu *NR3C1*, ekspresja TGF β 1 mRNA, wiek, płeć, masa ciała, wzrost), czynników środowiskowych (alergia, palenie papierosów, zaostrzenia astmy indukowane czynnikami zewnątrzpochodnymi) i czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się (stopień kontroli objawów choroby, poziom depresji, poziom lęku, poziom duszności, leki, alergeny, czynne i bierne palenie papierosów) w układzie cech osobowości pacjentów, oraz ich wpływu na sześć czynników temperamentu według Regulacyjnej Teorii Temperamentu, i na sposoby reagowania na stres. W badaniu stwierdziliśmy związek pomiędzy występowaniem SNP *Tth1111* genu *NR3C1*, a perseweratywnością. Analizując rolę czynników genetycznych wykazano, że ekspresja TGF β 1 koreluje z reaktywnością emocjonalną. Wraz ze wzrostem ekspresji cytokiny malała u chorych tendencja do intensywnego reagowania na bodźce (chorobowe, stresowe, emocjonalne). Liczne badania wskazują na kluczową w tym zakresie rolę szlaków sygnałowych TGF β 1 i BDNF mediowanych przez białka SMAD w indukowaniu zaburzeń wrażliwości, odporności emocjonalnej i nastroju (głównie depresji) w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych. Zgodnie z Regulacyjną Teorią Temperamentu zbadano powiązania czynników temperamentu z czynnikami osobniczymi i środowiskowymi warunkującymi przebieg kliniczny astmy. Stwierdzono, że chorzy i zdrowi różnią się pod względem wymiaru żwawości. Ponadto żwawość malała wraz z wiekiem chorych, wraz z nasileniem depresji, z nasileniem lęku jako stanu, i lęku jako cechy. Niższa żwawość u astmatyków wynika prawdopodobnie z długoletniego trwania choroby i być może jest konstytucjonalnym czynnikiem ryzyka rozwoju obturacji oskrzeli. Również perseweratywność malała wraz z wiekiem zachorowania oraz wraz z czasem trwania astmy. Wartość czynnika rosła zaś wraz z natężeniem lęku jako stanu, i lęku jako

cechy. Zarówno zmniejszona żwawość, jak i perseweratywność u astmatyków, które są czasowymi charakterystykami zachowania, mogą być też reakcjami na przewlekłe zapalenie, i tym samym przewlekły zespół objawów. W badaniu obserwowano, że wrażliwość sensoryczna malała z wiekiem chorych i czasem zachorowania, co wynikało prawdopodobnie ze zmniejszonej zdolności pacjentów do reagowania na bodźce zmysłowe o małej wartości stymulującej wskutek zmniejszonej ich pobudliwości i wrażliwości. Również reaktywność emocjonalna malała wraz z wiekiem chorych, czasem trwania astmy i ze wzrostem chorych. Wymiar ten rósł z kolei u pacjentów wraz z nasileniem depresji, nasileniem lęku, jako stanu i nasileniem lęku, jako cechy. Na poziomie energetycznym temperament astmatyków charakteryzował się zmienioną wytrzymałością i aktywnością. Wytrzymałość chorych malała wraz z nasileniem depresji, nasileniem lęku, jako stanu i lęku, jako cechy. Zatem zaburzenia nastroju i zaburzenia lękowe chorey powodowały występowanie u nich zmniejszonej zdolności do adekwatnego reagowania na bodźce długotrwałe (przewlekła choroba) lub silnie stymulujące (napad duszności o typie astmatycznym). Również i aktywność w grupie astmatyków malała wraz z nasileniem depresji u pacjentów, lęku jako stanu, i lęku jako cechy. Ponadto aktywność korelowała z przyjmowaniem leków wziewnych przez chorych z grupy wziewnych GKS (w dawce powyżej 1000mcg) oraz LABA (ang. *long-acting* β_2 -agonists; długo działające β_2 -mimetyki), i była wyższa w podgrupie pacjentów, która tych leków nie przyjmowała. Styl skoncentrowany na zadaniu korelował istotnie z występowaniem alergii u chorych i wartość czynnika rosła wraz z liczbą alergenów, na które był uczulony pacjent. Sezonowość objawów alergicznych wiązała się znamienne z wyższymi wartościami czynnika styl skoncentrowany na zadaniu. Styl skoncentrowany na emocjach korelował odwrotnie proporcjonalnie z stopniem kontroli astmy oraz wartość tej zmiennej rosła wraz z nasileniem depresji u astmatyków. Przyjmowanie doraźne leków z grupy SABA (ang. *short-acting* β_2 -agonists; szybko i krótko działające β_2 -mimetyki) korelowało dodatkowo z tą strategią i wraz ze wzrostem częstości przyjęć leku doraźnego (na ratunek) rosła wartość tego stylu. U chorych styl skoncentrowany na emocjach rósł wraz ze wzrostem przyjęć leków doraźnych, zarówno SABA jak i SAMA (ang. *short-acting muscarinic antagonist*; krótko działające leki antycholinergiczne). Styl skoncentrowany na unikaniu wiązał się z masą ciała pacjentów i rósł wraz ze wzrostem indeksu BMI (ang. *body mass index*; wskaźnik masy ciała). Angażowanie się w czynności zastępcze istotnie korelowało z występowaniem alergii u chorych na astmę w porównaniu do chorych z astmą niealergiczną oraz wartość tego czynnika dodatkowo wiązała się z sezonowością objawów nadwrażliwości na alergeny. Co interesujące, wraz ze wzrostem masy ciała rosło natężenie depresji oraz poziom duszności, natomiast malał poziom kontroli objawów astmy (ACT™). Przedstawiona praca stanowi unikalną i syntetyczną próbę holistycznej analizy związków pomiędzy głównymi czynnikami osobniczymi oraz środowiskowymi determinującymi złożony obraz etiologii,

patogenezy i kliniki astmy, a sposobami radzenia sobie ze stresem i cechami temperamentu według Regulacyjnej Teorii Temperamentu. Jest to pionierskie badanie wskazujące na powiązania pomiędzy molekularnymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby i modelującymi naturalny przebieg zapalenia w drzewie oskrzelowym, a zmiennymi psychopatologicznymi oraz osobowościowymi.

The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland - health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz.

Praca zwraca uwagę na problemy epidemiologiczne i współchorobowości występujące u pacjentów z astmą. Szczegółowymi analizami objęto tych samych chorych, u których przeprowadzono wcześniej badania genetyczne i testy psychopatologiczne. Artykuł stanowi zatem dopełnienie zainteresowań Autora czynnikami warunkującymi kliniczny obraz choroby, a także fenotypy astmy. Badanie przeprowadzono na 451 uczestnikach w latach 2010-2013 na terenie ośrodka uniwersyteckiego na bazie SP ZOZ USK Nr 1 w Łodzi. Wyboru pacjentów dokonano w sposób losowy. Uzyskane wyniki porównywano z grupą kontrolną. Celem pracy była ocena stopnia ciężkości astmy w badanej grupie, poziomów leczenia przeciwastmatycznego, częstości współwystępowania z astmą innymi chorobami (współchorobowości astmy), i ich wpływu na kliniczny przebieg choroby. Przedstawione wyniki badania wskazują, że pod ambulatoryjną opieką specjalistyczną i szpitalną ośrodka SP ZOZ USK Nr 1 w Łodzi pozostają 15% chorych na astmę łagodną, ok. 50% umiarkowaną i 35% ciężką spośród wszystkich leczonych pacjentów. Wobec częstości występowania astmy ciężkiej na poziomie 2,4-10% w zależności od kraju badania, należy stwierdzić, że w zebranych własnym materiale klinicznym odsetek pacjentów na ciężką postać choroby jest bardzo wysoki. Wiąże się z nim najwięcej powikłań i najgorsze rokowanie. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że ci chorzy mają wyższe wartości BMI oraz niższe parametry spirometryczne od pacjentów na astmę łagodną i umiarkowaną. Towarzysząca chorzy na astmę, zwłaszcza ciężką otyłość, i często utrwalona obturacja oskrzeli przyczyniają się do utraty kontroli klinicznej choroby, występowania uporczywych objawów dziennych i nocnych, oraz ograniczenia codziennych aktywności życiowych. Otyłość koreluje z cięższymi objawami i jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Chorzy na astmę ciężką zażywają dużo więcej leków przeciwastmatycznych ze wszystkich grup, niż pozostali chorzy. Uwagę zwracają w naszym badaniu dwie istotne, krytyczne dane: nie wszyscy pacjenci z astmą ciężką zażywają wziewne GKS w dawce powyżej 1000µg (tylko 85.7% stosuje te leki), i aż 64.3% chorych stosuje systemowe GKS. Ponadto w tej podgrupie LABA stosuje 94%, ale już LAMA (ang. *long-acting muscarinic antagonist*; długo działające leki antycholinergiczne) zaledwie 11.9%. Zatem, chorzy na astmę ciężką nie mają zalecanych przez The Global Initiative for Asthma (GINA), czy The American Thoracic Society (ATS) właściwych poziomów intensywności leczenia. Jest to bardzo poważny problem nieodpowiedniego

leczenia astmy, zwłaszcza ciężkiej, który nie jest tylko problemem polskim. Chorzy na astmę ciężką doświadczają ciężkich i częstych zaostrzeń, częściej są hospitalizowani i towarzyszy im wyższe ryzyko zgonu. Stosują znamienne statycznie więcej leków ratunkowych. W grupie chorych na astmę ciężką obserwowano najwięcej powikłań po stosowanym leczeniu przeciwastmatycznym za pomocą GKS (58.3%). Warto to porównać z poziomami w grupie chorych na astmę umiarkowaną (11.2%) i łagodną (2.9%). Choć są to leki często ratujące życie obarczone są znacznymi odsetkami działań niepożądanych. Stąd chorzy powinni być poddawani regularnym badaniom pod kątem możliwości wystąpienia wczesnych powikłań leczenia GKS i działaniom profilaktycznym. W tym kontekście zwraca uwagę bardzo mały odsetek pacjentów z astmą ciężką poddanych terapii biologicznej. W latach 2010-2013 (czas prowadzenia badania) było to zaledwie 16 chorych z astmą ciężką alergiczną poddanych terapii omalizumabem (19%). Biorąc pod uwagę fakt, że terapia biologiczna ciężkiej astmy jest leczeniem oszczędzającym steroidy, czyli zmniejsza zapotrzebowanie na nie, zgodnie z obowiązującymi standardami należy u tych chorych (tzn. tych z ciężką astmą) do obecnego zoptymalizowanego leczenia dołączyć nowoczesne leki immunologiczne w dużo większym odsetku niż dotychczas. Częstość stosowania przez chorych na astmę (łącznie wszystkie postaci) systemowych GKS wynosiła aż 29.63%, zaś wziewnych w dawce poniżej 1000mcg 55.10% i powyżej 1000mcg 36.76%. Częstość stosowania GKS doustnie i wziewnie jest istotnie wyższa niż w innych badaniach polskich, w których wynosiła ona odpowiednio 16.9% i 36.4%. LABA były używane przez chorych w 68.26%, i również była to dużo wyższa częstość niż w innych polskich doniesieniach (46.8%). Cholinolityki były stosowane u 11.42%, zaś średnio w kraju na poziomie 13.0%. Kromony nie były w ogóle stosowane przez chorych uczestniczących w badaniu, zaś w Polsce stosuje się je nadal na poziomie ok. 11.7%. Kolejnym problemem chorych na astmę, zwłaszcza ciężką jest współchorobowość. Wynikać może ona z występowania wspólnych czynników genetycznych wielu chorób, jak i narażenia na czynniki środowiskowe. Sama astma może promować występowanie pewnych zaburzeń, np.: zaburzenia osobowości (temperamentu), zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, otyłość, jak i inicjować progresję już istniejących dolegliwości. W naszym badaniu stwierdziliśmy, że nieżyt nosa, bez względu na postać, istotnie statystycznie częściej występuje u osób z astmą, ale nie wykazaliśmy różnic w częstościach jego występowania ze względu na ciężkość przebiegu astmy. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, jak mało pacjentów z astmą ciężką miało leczoną objawową alergię za pomocą immunoterapii swoistej (astma łagodna 2,9%, umiarkowana 9,5%, ciężka 1,2%). Biorąc pod uwagę fakt, że astma jest głównie powodowana alergią nasza praca pokazuje skalę problemu, jak rzadko u badanych chorych stosowano metody terapeutyczne przeznaczone dla pacjentów, u których stwierdza się alergię. Klinicznymi konsekwencjami współistnienia alergii, nieżytu nosa i astmy jest pogorszenie kontroli choroby, pogorszenie jakości

życia i obniżenie codziennych aktywności. Ponadto, znamienne statystycznie częściej chorym na astmę, zwłaszcza ciężką towarzyszyła choroba refluksowa (26.2%), która była leczona za pomocą inhibitorów pompy protonowej tylko u 35.7%. Pokazuje to skalę całkowicie nieefektywnego leczenia jednej z najczęstszych współchorobowości astmy, która pogarsza kontrolę choroby. Choroba refluksowa w badanej grupie chorych występowała znacznie częściej niż w grupie kontrolnej, a jej częstość występowania była nieco niższa niż wskazują na to dane z piśmiennictwa (40-80%). Może to świadczyć o niedodiagnozowaniu choroby refluksowej, zwłaszcza w grupie chorych na astmę ciężką. Badania kliniczne pokazują, że leczenie współistniejącego kaszlu w przebiegu astmy i choroby refluksowej za pomocą inhibitorów pompy protonowej zmniejsza objawy zarzucania, poprawia parametry wentylacyjne i zmniejsza potrzebę korzystania z leków ratunkowych. Nieleczenie może przyczynić się do braku kontroli astmy i do rozpoznawania u takich pacjentów fenotypu „astmy trudnej do leczenia”. Astma jest też przyczyną ciężkich i nieodwracalnych zaburzeń wentylacji z trwałą przebudową ściany oskrzeli (remodeling oskrzeli). W grupie chorych na astmę obserwowano zwiększone prawdopodobieństwo występowania choroby refluksowej i chorób neurologicznych, oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia miażdżycy. Spośród wyżej wymienionych, jedynie choroba refluksowa była istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy ciężkiej w naszym materiale klinicznym. Natomiast, jeśli już współwystępowały z astmą choroba refluksowa, miażdżycy, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, czy inne choroby kardiologiczne, zaburzenia lipidowe, POChP, oraz jakakolwiek choroba nowotworowa, to istotnie statystycznie pogarszały one stopień kontroli astmy. W tym sensie choroby te stawały się istotnymi czynnikami pogarszającymi kliniczny przebieg astmy. W przedstawionej złożonej analizie epidemiologicznej wykazano, że w zebranych materiale klinicznym astmie towarzyszyła bogata współchorobowość. Choroba podstawowa dwukrotnie zwiększała szansę wystąpienia aż 3 dodatkowych chorób. Warto podkreślić, że współwystępowanie z astmą innych chorób wpływa nie tylko na kontrolę choroby układu oddechowego, ale też ma znaczenia przy planowaniu leczenia astmy i jest markerem ryzyka złej na nie odpowiedzi.

Identification of Relationships Between Interleukin 15 mRNA and Brain-Derived Neurotrophic Factor II mRNA Levels With Formal Components of Temperament in Asthmatic Patients.

Praca włącza się w cykl badań nad uwarunkowaniami genetycznymi i psychopatologicznymi astmy, i opisuje rolę szlaku sygnałowego mediowanego przez BDNF (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego) i IL-15 w ekspresji zmiennych osobowościowych zgodnie z Regulacyjną Teorią Temperamentu i strategii radzenia sobie ze stresem u chorych, stanowiąc kontynuację, oraz rozwinięcie poprzedzających doświadczeń Autora. Zbliżone modele badawcze wskazują, że czynniki genetyczne, środowiskowe, zmienne afektywne i współchorobowość

istotnie modelują natężenie objawów oraz odpowiedź na leczenie przeciwastmatyczne. Ze względu na wcześniejsze obserwacje naukowe wskazujące, że BDNF i niektóre interleukiny mogą indukować zaburzenia osobowości w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego podjęto pracę nad oceną wpływu wybranych cytokin na temperament pacjentów z astmą oraz strategię radzenia sobie ze stresem. Badanie stara się wskazać i wyjaśnić kluczową rolę BDNF, zwłaszcza jego izoform II oraz IL-15 w rozumieniu patogenezy astmy, jako choroby psychosomatycznej. W pracy wykazaliśmy, że wraz ze wzrostem ekspresji IL-15 zwiększał się poziom BDNFII, natomiast sama IL-15 w świetle naszych analiz wydaje się nie mieć istotnego wpływu na poziom składowych temperamentu i sposobów radzenia sobie ze stresem, a także na poziom natężenia depresji, czy lęku (jako stanu, i jako cechy). Nie mniej, wewnętrzne analizy w podgrupach wskazują na jej potencjalny udział w regulacji jedynie aktywności chorych, co wymaga naszym zdaniem dalszych badań. Wynikać to może z indukcji szlaku sygnałowego JAK/STAT (ang. *Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*; kinaza JNK/transduktor sygnału i aktywator transkrypcji), który reguluje m.in. szlak GABA-ergiczny (ang. *Gamma-Amino Butyric Acid*; kwas γ -aminomasłowy), transmisję neurohormonów, rytmy okołodobowe i poziom lęku. Obserwowana ekspresja BDNFII jest niejednorodna, ponieważ badane grupy mogły być nie do końca homogenne. Zarówno na zdrowych, jak i chorych oddziałuje wiele czynników zewnętrznych wpływając na złożone procesy adaptacyjne do różnych sytuacji stresowych odpowiednio do różnych grup wiekowych, np.: inne choroby, infekcje w drogach oddechowych, cukrzyca, zespoły metaboliczne i zaburzenia metabolizmu. Także istotny jest tu udział współchorobowości w nakładaniu się na procesy wpływające na utrzymanie przez człowieka zdrowia i dobrego/złego samopoczucia. Najistotniejszym wynikiem płynącym z naszej pracy jest potwierdzenie, że BDNFII wpływa na poziom depresji i na cechy temperamentu, tj. na natężenie żwawości. Wynika to z wpływu neurotrofiny na plastyczność neuronalną, oraz na rozwój i adaptację neuronów serotonergicznym, dopaminergicznym, noradrenergicznym i cholinergicznym w mózgu do przewlekłego procesu zapalnego toczącego się w astmie. BDNFII jest więc istotnym mediatorem zaangażowanym w behawioralne interakcje pomiędzy środowiskiem, a organizmem. Nasza praca koreluje ekspresję obwodowo krążącego BDNFII z nasileniem depresji u chorych. Wykazaliśmy zależność pomiędzy dążnością obniżenia nastroju, a ekspresją BDNFII mRNA w surowicy w grupie chorych na astmę. Warto zauważyć, że ekspresja BDNFII mRNA dodatkowo koreluje z poziomem żwawości. Żwawość w grupie chorych na astmę ze względu na zmienność natężenia objawów i ich napadowość z towarzyszącym silnym uczuciem duszności, lęku i zagrożenia wpływa na tendencję pacjentów do zmiany tempa reagowania na zmieniające się objawy i ich percepcję. Warto zwrócić w niniejszej pracy uwagę również na pewne tendencje u chorych na astmę związane ze strategiami radzenia sobie ze stresem, które jednak z „fornalnego” punktu widzenia są nieistotne statystycznie,

ale z klinicznego aspektu badawczego wydają się być bardzo ciekawe i wymagające dalszych, wielośrodkowych analiz. BDNFII zarówno w całej populacji (zdrowi vs chorzy), jak i w grupie tylko chorych na astmę wydaje się wpływać na styl skoncentrowany na emocjach (SSE). Dyskutując powyższy problem, stwierdzamy, że zaobserwowane korelacje między poziomem ekspresji BDNFII mRNA, a punkcją w wymiarze styl skoncentrowany na emocjach kwestionariusza CISS nie zostały potwierdzone w analizie post-hoc. Ponieważ jednak Kwestionariusz CISS jest spójny z teorią Folkman i Lazarusa, a BDNFII jest zaangażowany w zmiany funkcjonalne połączeń neuronalnych związanych z procesami poznawczymi ośrodkowego układu nerwowego, sensowną wydaje się być hipoteza, że im bardziej emocjonalnie ktoś reaguje na sytuację stresową, tym mniejsze może być zaangażowanie elementu poznawczego w radzenie sobie z problemem/stresem. A więc, postulujemy, że korelacja między wynikiem w podskali SSE i poziomem ekspresji BDNFII może mieć sens kliniczny.

Podsumowując główne wnioski z moich badań należy stwierdzić, że:

- Zidentyfikowano nowe markery genetyczne zapalenia w astmie, które można oznaczyć z krwi obwodowej pacjentów.
- Zidentyfikowane markery genetyczne mogą w przyszłości posłużyć do *screeningu* chorych o wyższym ryzyku zaostrzenia astmy i ciężkiego jej przebiegu.
- Wskazano na potencjalną rolę opisanych markerów genetycznych w planowaniu indywidualnej glikokortykosteroidoterapii.
- Zidentyfikowano nowe markery zapalenia w astmie, które wpływają na zmienne osobowościowe i psychopatologiczne odpowiedzialne za określone fenotypy choroby.
- Szczegółowe poznanie temperamentu chorych na astmę i strategii radzenia sobie ze stresem umożliwia wcześniejszą interwencję psychologiczną/psychiatryczną, która może wpłynąć na kliniczny przebieg astmy, percepcję objawów i skuteczność terapii.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Aktywność naukowa

Dotychczasowa aktywność naukowa obejmuje następujące zagadnienia: i) terapia chorób obturacyjnych, ii) terapia chorób alergicznych, iii) ocena genetycznych uwarunkowań chorób naczyniowych, iv) psychopatologiczne uwarunkowania chorób obturacyjnych, v) genetyczne i pozagenetyczne uwarunkowania POChP.

5.1.1. Terapia chorób obturacyjnych

Brałem udział w kilkudziesięciu wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych oceniających różne schematy leczenia, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nowych leków wziewnych przeciwzapalnych i biologicznych. Mój udział polegał na rekrutacji pacjentów i zbieraniu danych. Pełną listą projektów klinicznych, w które byłem zaangażowany dysponuje Główny Badacz Ośrodka.

5.1.2. Terapia chorób alergicznych

Brałem udział w kilku wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych oceniających różne schematy leczenia, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nowych preparatów do immunoterapii swoistej chorych na alergiczny nieżyt nosa oraz błon śluzowych. Mój udział polegał na rekrutacji pacjentów i zbieraniu danych. Pełną listą projektów klinicznych, w które byłem zaangażowany dysponuje Główny Badacz Ośrodka.

5.1.3. Ocena genetycznych uwarunkowań chorób naczyniowych

Wraz z zespołem dr n. med. K. OszaŹcy byłem zaangażowany w badania genetyczne oceniające molekularne przyczyny zmian w działaniu czynników krzepnięcia. W pracy opublikowanej w *Exp Ther Med.* 2012 Sep;4(3):514-518 wykazaliśmy, że SNP w wybranych czynnikach krzepnięcia krwi (V, VII, fibrynogen) zwiększają istotnie ryzyko wystąpienia tętniaka aorty brzusznej.

5.1.4. Psychopatologiczne uwarunkowania chorób obturacyjnych

W cyklu publikacji (*Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII, 5: 390-399, *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 1: 15-22, *Post Dermatol Alergol* 2011; XXVIII, 6: 449-454), w którym byłem głównym wykonawcom badań pod kierownictwem prof. T. Pietrasa analizowaliśmy znaczenie zmiennych psychopatologicznych w obrazie klinicznym chorób płuc. W pracach

wykazano szereg istotnych zależności pomiędzy zmiennymi psychopatologicznymi, a grupą badanych chorych w porównaniu z kontrolą. Poziom depresji i deklarowana duszność modyfikowały poziom ciężkości astmy według GINA, stopień kontroli astmy oraz wrażliwość na leczenie. Stwierdzono pozytywne zależności pomiędzy deklarowaną dusznością i poziomem depresji, a dobową dawką przyjmowanych wziewnie i doustnie GKS, a także leków z grupy SABA i LABA. Lęk-stan, lęk-cecha oraz depresja, istotnie modyfikowały poziom deklarowanej duszności u badanych chorych. Wykazano wpływ depresji i duszności na wartości parametrów czynnościowych płuc (FEV1, FVC, FEV1%FVC). Nasilenie depresji i poziom lęku zmieniały istotnie klinicznie i statystycznie stopień ciężkości astmy według GINA. Depresja, lęk-stan i lęk-cecha wpływały regulacyjnie na poziom kontroli astmy oceniany za pomocą testu ACT™. Stwierdziliśmy ponadto, że wraz z postępem POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) zwiększa się względne ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego. Ryzyko to zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby kategoryzowanej według wytycznych GOLD.

5.1.5. Genetyczne i pozagenetyczne uwarunkowania POChP

Uczestniczyłem w badaniach nad związkami pomiędzy rozwojem niewydolności oddechowej w przebiegu POChP, a stresem oksydacyjnym. W pracy *Med Sci Monit.* 2010 Sep;16(9):CR427-32. zespół Autorów wykazał, że fenotyp Val/Val MnSOD chorych na POChP występował w tej grupie badanej znamienne częściej niż w grupie kontrolnej i wiązał się z niższą ekspresją dysmutazy ponadtlenkowej, co znamienne częściej korelowało z rozwojem niewydolności oddechowej w przebiegu choroby podstawowej. W badaniu opublikowanym w *Pol Merkur Lekarski.* 2009 Jun;26(156):631-5 stwierdziliśmy zależności pomiędzy poziomem odczuwanej duszności przez chorych na POChP, a nasileniem depresji, oraz lęku, jako cechy, i jako stanu. Najczulszym predyktorem lęku, jako stanu, i jako cechy okazał się parametr FVC. Nie obserwowano innych zależności dla pozostałych zmiennych z badań czynnościowych.

5.2. Podsumowania dorobku naukowego

Punktacja łączna prac w czasopismach:

- suma punktów MNiSW za publikacje naukowe w czasopismach (bez suplementów) wynosi 504 pkt., w tym 245 pkt. przypada na prace oryginalne i kazuistyczne, w których występuje jako pierwszy autor
- impact factor prac wynosi w sumie 35,087 w tym 25,174 przypada na prace oryginalne, w których występuje jako pierwszy autor
- IC z roku publikacji prac wynosi w sumie 858,53 pkt.

Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor prac umieszczonych w dysertacji:

6 publikacji oryginalnych o wartości 165 punktów MNiSW oraz współczynnika IF = 17,557

Punktacja wg list MNiSW oraz współczynnik impact factor (z wyłączeniem prac umieszczonych w dysertacji):

- prace oryginalne: MNiSW = 225 pkt. oraz IF = 15,024

- prace kazuistyczne: MNiSW = 0 pkt. oraz IF = 0

- prace poglądowe: MNiSW = 99 pkt. oraz IF = 0

Dodatkowo, 4 rozdziały w publikacjach książkowych.

Liczba cytowań (należy podać źródło) 107 cytowań, indeks Hirscha wynosi 6 (ISI Web of Science Core Collection).

Liczba cytowań (należy podać źródło) 136 cytowań, indeks Hirscha wynosi 7 (Scopus).

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

5.3. Udział w projektach badawczych

- Stypendium wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów pt.: „Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów” finansowane ze środków Unii

Europejskiej z Europejskiego Funduszu Społecznego oraz budżetu państwa w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego zgodnie ze Strategią Innowacji Województwa łódzkiego RSI LORIS. Nazwa programu: ZPORR. Działanie: 2.6 Regionalne Strategie Innowacyjne i Transfer Wiedzy. Tytuł projektu: "Stypendia wspierające innowacyjne badania naukowe doktorantów". Numer projektu: Z/2.10/II/2.6/1/09. Projekt jest finansowany w 75% ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz 25% z budżetu państwa. Rola w projekcie: Główny Wykonawca.

- Grant Promotorski przyznany w XXXVIII Konkursie Projektów Badawczych (własnych, habilitacyjnych, promotorskich) Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego Narodowego Centrum Badań i Rozwoju na podstawie decyzji Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr 3746/B/P01/2010/38 z dnia 2010-02-10; Projekt badawczy promotorski Nr N N402 374638; ID 65956; Nr rejestr. N N402 374638 Umowa Nr 3746/B/P01/2010/38; Typ wniosku: badawcze - promotorski; Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Piotr Bolesław Kuna; Jednostka: Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Wydział Lekarski; Okres realizacji: lata 2010-2012 (24 miesiące). Rola w projekcie: Główny Wykonawca.

- Zadanie własne w ramach środków dla młodych naukowców i studentów studiów doktoranckich nr 502-03/1-095-03/502-14-083 pt. „Ocena częstości występowania polimorfizmu genu receptora glikokortykosteroidowego h-GCR/NR3C1 populacji polskiej i jego rola w etiopatogenezie ciężkiej steroidoopornej astmy oskrzelowej” realizacja w latach 2012-2014. Rola w projekcie: Główny Wykonawca.

- Zadanie własne w ramach środków dla młodych naukowców i studentów studiów doktoranckich nr 502-03/1-095-03/502-14-177 pt. „Analiza roli wybranych genów w patogenezie chorób obturacyjnych, jako markerów ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)” realizacja w latach 2014-2016. Rola w projekcie: Główny Wykonawca.

- Grant w XIV edycji konkursu grantowego Fundacji Naukowej Polpharmy. Tytuł projektu: „Znaczenie szlaku sygnałowego TGF-BMP ze szczególnym uwzględnieniem białek Smad w mechanizmach i leczeniu przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego”. Rola w projekcie: Kierownik.

5.4. Nagrody i wyróżnienia

- Nagroda Rektora UM III stopnia za publikację pt.: „Identification and association of relationships between selected personal and environmental factors and formal components of temperament and strategies of coping with stress in asthmatic patients”, Łódź, 2015
- Nagroda Rektora UM III stopnia za publikację pt.: “The *NR3C1* glucocorticoid receptor gene polymorphisms (*Tth1111*, *BclI*, ER22/23EK, N363S) may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients”, Łódź, 2015
- Nagroda Rektora UM III stopnia za publikację pt.: “The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene *NR3C1* in Polish patients with bronchial asthma”, Łódź, 2013
- Nagroda Rektora UM za prace zbiorową, podręcznik-monografię pt.: „Niepełnosprawność intelektualna - etiopatogeneza, epidemiologia, diagnoza, terapia”, Łódź, 2013
- Wyróżnienie za pracę pt.: „Wpływ ekspresji neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) na kliniczny przebieg astmy - doniesienie wstępne” w I Sesji pt.: „Astma i POChP” podczas XII Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Alergologicznego pt.: „Alergologia XXI wieku – nowe wyzwania, nowe możliwości”, Bydgoszcz, 2015
- Grant szkoleniowy na III Kliniczne Forum Ekspertów Narodowego Programu Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy POLASTMA pt.: „Astma bez granic”, Wisła, 2012
- Grant szkoleniowy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego na III Konferencję Szkoleniową Polskiego Towarzystwa Alergologicznego pt.: „Choroby Alergiczne - od Pediatrii do Geriatrii”, Wisła, 2010
- I Nagroda w Konkursie Najlepszych Prac za prezentację wyników badania pt.: „Wpływ zmiennych psychopatologicznych na poziom odczuwanej duszności u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową” na XI Sesji X Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa

Alergologicznego pt.: „Diagnostyka i leczenie chorób alergicznych - nowe trendy”, Bydgoszcz, 2009

- Wyróżnienie za pracę pt.: „Wpływ zmiennych psychopatologicznych na poziom odczuwanej duszności u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową” na I Sesji pt.: „Astma i POChP” podczas X Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Alergologicznego pt.: „Diagnostyka i leczenie chorób alergicznych - nowe trendy”, Bydgoszcz, 2009

- Grant szkoleniowy European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) na XXIX Kongres Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej EAACI, Londyn, 2010

- Grant szkoleniowy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego na XXVIII Kongres European Academy of Allergy and Clinical Immunology w Warszawie, Warszawa, 2009

- Grant szkoleniowy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego na I Kliniczne Forum Ekspertów Narodowego Programu Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego pt.: „Astma oskrzelowa - problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny”, Wisła, 2009

5.5. Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Od początku pracy klinicznej w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii UM w Łodzi, jako asystent, a później adiunkt, prowadzę ćwiczenia, zajęcia, seminaria oraz wykłady dla studentów Oddziału Stomatologicznego, Wydziału Lekarskiego i Zdrowia Publicznego z zakresu chorób wewnętrznych, alergologii i pulmonologii. Od wielu lat prowadzę zajęcia z chorób wewnętrznych, alergologii i pulmonologii ze studentami oddziału anglojęzycznego. Odpowiadam również za przygotowanie kolokwii, zaliczeń i egzaminów z wymienionych przedmiotów. Jestem członkiem American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American Thoracic Society, European Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology, European Respiratory Society, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

W ramach pracy etatowej w SP ZOZ USK Nr 1 w Łodzi sprawuję ciągłą opiekę nad chorymi hospitalizowanymi w oddziale klinicznym oraz systematycznie, od 2014 roku prowadzę działalność medyczną w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu oddechowego w przyklinicznej poradni specjalistycznej chorób płuc.

Od 2011 roku byłem recenzentem wielu artykułów w krajowych i zagranicznych czasopiśmie naukowych (m.in. Pneumonologia i Alergologia Polska, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Advances in Respiratory Medicine, Experimental and Therapeutic Medicine) oraz pracy magisterskiej.

Inne pełnione funkcje:

- 2005-2007 r. – Współopiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pneumonologii i Alergologii I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2008-2014 r. – Współopiekun Koła Naukowego Młodych Lekarzy przy Klinice Pneumonologii i Alergologii I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2009-2012 r. – Sekretarz Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
- 2012-2015 r. – Przewodniczący Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
- 2012-2015 r. – Sekretarz Komisji ds. grantów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
- 2012-2015 r. – Członek Komisji Kwalifikacyjno-Konkursowej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego ds. grantu naukowo-badawczego dla Młodych Członków Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
- 2015-2018 r. – Sekretarz Komisji ds. grantów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
- od 2015 r. – Opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2016-2017 r. – Opiekun naukowy nad Grantem UMEDu realizowanym przez Artura Fabijana, studenta III roku Wydziału Wojskowo-Lekarski UM w Łodzi, tytuł projektu:

“The role of the TGF-BMP signaling pathway in the etiology of asthma and allergic rhinitis”

- 2016-2017 r. – Członek Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- od 2016 r. – Członek Platformy Ekspertów PRO STEP Komisji Europejskiej SANTE/2015/D2/021



dr n. med. Michał Panek