Lublin, dn. 2 maja 2017 r.

Prof. dr hab. Jacek Wojcierowski
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. świętego Jana z Dukli
ul. dr K. Jaczewskiego 7.
tel:509201776

Pani
Prof. dr hab. n. med. Marzenna Zielińska
Dziekan Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90419 ŁÓDŹ
Al. Kościuszki 4

Ocena cyklu prac: „Wpływ wybranych zmiennych genetycznych i osobowościowych na kliniczny przebieg astmy oskrzelowej", dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dla przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego Pana dr Michała Panka.

Dr n. med. Michał Panek uzyskał stopień lekarza medycyny na Wydziale Lekarskim UM w Łodzi w 2006 r. Od 2006 roku pracował na Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii USK Nr 1 w Łodzi jako stażysta, asystent i adiunkt. W latach 2007 – 2011 był doktorantem Studium Doktoranckiego UM w Łodzi. W roku 2012 obronił z wyróżnieniem rozprawę doktorską: „Ocena częstości występowania polimorfizmów genu receptora glikokortykosteroidów NR3C1 w populacji polskiej i ich rola w etiopatogenezie astmy".

Dr Michał Panek uzyskał dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych w roku 2013 a dyplom specjalisty w dziedzinie chorób płuc w roku 2016.

Ocena cyklu prac: „Wpływ wybranych zmiennych genetycznych i osobowościowych na kliniczny przebieg astmy oskrzelowej".

Astma oskrzelowa jest wieloczynnikową i wielogenową, przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, spowodowaną ich nadreaktywnością i zaburzeniem przepływu powietrza. Patogeneza astmy nie jest w pełni wyjaśniona a ze względów etiologicznych można ją podzielić na postać alergiczną (80% przypadków) i niealergiczną.

W patogenezie astmy alergicznej ważną rolę odgrywa histamina (2-[4-imidazolo] etyloamina) Pobudzenie receptorów histaminy (HRH1 – HRH4) w płucach powoduje skurcz mięśni gładkich oskrzelików, zwiększa przepuszczalność naczyń i produkcję śluzu. Histamina powstaje z L-histydyny przez działanie α-dekarboksylazy histydynowej (HDC) a rozkładana jest przez oksydazę diaminową (AOC1) i N-metylotransferazę histaminową (HNMT). Istnienie wariantów genetycznych i SNP genów kodujących te enzymy może mieć znaczenie dla podatności na wystąpienie astmy alergicznej.

SNP i defekty genów odpowiedzi zapalnej jak TNFα, Il1α, Il1β, Il1RN (antagonista receptora Il1), ADAM33, ALOX5 (5-lipooksygenazy arachidonianu), PTGS1 i PTGS2 (syntetazy endoperoksydazy prostaglandyn) i GDF15 (faktora wzrostu i różnicowania) są ważne dla powstawania astmy u pracowników stykających się z diizocjanianem.

Także inne środowiskowe alergeny zwłaszcza stymulujące receptory IgE mogą powodować astmę. Wobec wielkiej heterogenności tych alergenów i wielu szlaków sygnalizacyjnych stymulowanych przez te alergeny szczególnie przydatna jest metoda badania asocjacji wszystkich genów i SNP z podatnością na astmę (GWAS – genome wide association study). Opisano w ten sposób

wiele genów jak: DPP10 (peptydaza dwupeptydowa 10), ORMDL3, IL1RL1, FCER1A i inne.

Innym czynnikiem zwiększającym podatność na astmę jest zakażenie paramyksowirusem RSV (respiratory syncytial virus). Dotyczy to zwłaszcza astmy wieku dziecięcego ale nawroty choroby i reinfekcje są częste także u dorosłych. Jest wiele genów, których mutacje zwiększają podatność na zakażenie RSV i na astmę, głównie geny interleukin, receptorów cytokin, receptorów typu Toll, białek surfaktantu, białek kompleksu receptora IgE i innych.

Wobec skomplikowanej etiologii astmy oskrzelowej (a nawet poglądu, że jest to szereg odrębnych jednostek chorobowych o podobnym fenotypie) dr Panek i Jego współpracownicy podjęli dość trudne zadanie zbadania wpływu kilku polimorfizmów genetycznych i cech osobowości na przebieg i leczenie astmy.

Nie jestem klinicystą i nigdy nie leczyłem astmy oskrzelowej i dlatego nie będę dyskutował wyników badań wpływu temperamentu, stresu psychicznego i reaktywności emocjonalnej na diagnozę, leczenie i rokowanie w przebiegu tej choroby.

W pierwszej pracy cyklu: The N363S and I559N single nucleotide polymorphism of h-GR/ NR3C1 gene in patients with bronchial asthma, (która to praca była częścią dysertacji doktorskiej Pana Michała Panka) badano obecność SNP N363S i I559N genu NR3C1 u pacjentów z astmą oskrzelową. Pierwszy polimorfizm (wg. literatury) zwiększa transaktywację genów stymulowanych przez receptor glikokortikoidów a drugi obniża wiązanie glikokortikoidów przez ich receptory. W pracy potwierdzono, że wariant AA N363S obniża wrażliwość komórek na glikokortikoidy i powoduje niekontrolowany typ zapalenia w astmie oskrzelowej. Praca może mieć praktyczne znaczenie w leczeniu i prognozie choroby.

W drugiej pracy: 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 - badano zależność poziomu ekspresji mRNA genu TGF-β1 od obecności przedstawionych wyżej polimorfizmów. U chorych na astmę częste są genotypy CT i CC w polimorfizmie C-509T natomiast u chorych i zdrowych osób występują wyłącznie genotypy TT w polimorfizmach C+466T i T+809C. Poziom ekspresji mRNA TGF-b1 był najwyższy u pacjentów u których astmę wykryto po 16 roku życia. Również ta praca może mieć znaczenie w diagnozie i prognozie choroby.

W pracy trzeciej: The RN3C1 glucocorticoid gene polimorphisms (Tth111I, BclI, ER22/ 23EK, N363S) may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients) określano częstość polimorfizmów Tth111I (polimorfizm restrykcyjny), BclI (rs41423247), ER22/23EK (rs 6189 i rs6190) i N363S (rs6195) u chorych na astmę oskrzelową i wpływ tych polimorfizmów na ekspresję genu TGF-beta. Genotypy AA Tth111I SNP i AA N363S SNP zwiększają ryzyko astmy o ciężkim przebiegu i trudnej do leczenia.

W spisie prac praca szósta ma skrócony i zmieniony tytuł (Mol Neurobiology, 2016, DOI 10. 1007/s12035-016-9768-7).

Prace wchodzące w cykl tematyczny zostały opublikowane w wysoko notowanych czasopismach (łączny Impact Factor wynosi 17,557). Są jednymi z pierwszych prac opisujących takie SNP genów NR3C1 i TGFB1, zwłaszcza w literaturze polskiej.

Inne publikacje.

Poza pracami cyklu tematycznego: „Wpływ wybranych zmiennych genetycznych i osobowościowych na kliniczny przebieg astmy oskrzelowej" dr Michał Panek i współpracownicy opublikowali 47 prac naukowych (w tym 27 prac przeglądowych i rozdziałów w podręcznikach) o łącznym IF 17,530. Zakres tematyczny tych publikacji obejmował: terapię chorób obturacyjnych, terapię chorób alergicznych, ocenę genetycznych uwarunkowań chorób naczyniowych, psychopatologiczne uwarunkowania chorób obturacyjnych i genetyczne i pozagenetyczne uwarunkowania POChP.

Wśród tych prac moim zdaniem przynajmniej cztery zasługują na wyróżnienie:

1. - A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of Il-5 and Il-15 mRNA in asthmatic inflammation.

Praca jest kontynuacją wyżej omawianego cyklu prac. Autorzy stwierdzili, że wzrost ekspresji mRNA Il-5 u pacjentów z astmą jest skorelowany z SNP C-509T (rs1800469) genu TGF-β1, a wzrost ekspresji mRNA Il-15 z genotypem GG SNP N363S (rs6195) genu NR3C1. Polimorfizm genetyczny ma wpływ na wielkość stanu zapalnego i na przebieg kliniczny choroby,

2.-The sequence polymorphism of MnSOD gene in subjects with respiratory insufficiency in COPD.

Dysmutaza nadtlenkowa zależna od jonów manganu MnSOD jest mitochondrialnym enzymem chroniącym komórki przed nadmiernym wzrostem ROS. Jej polimorfizm w peptydzie sygnalnym Ala9Val kodowanym przez ekson 2 genu jest silnie skorelowany (zwłaszcza w formie homozygotycznej) z fenotypem podatności na POChP w populacji polskiej.

3. - Functional polymorphism of cyclooxygenase-2 gene (G-765C) in chronic ostructive pulmonary disease patients.

Cyklooksygenaza 2 jest indukowana przez faktory prozapalne. Polimorfizm w regionie promotorowym genu COX2 (-765 G/C) na związek z chorobą Alzheimera, depresją, rakiem trzustki i piersi i z RZS u palaczy. Polimorfizm był badany metoda PCR – RFLP. Stwierdzono, że nosiciele allela -765 G mają 1.53 razy większe ryzyko zachorowania na POChP .

4. - Association analysis of genetic polymorphisms of factor V, factor VII and fibrinogen β chain genes with human abdominal aortic aneurysm.

Badano polimorfizm genu faktora V G/A 1691 rs6025 z substytycją Arg506 Gln (mutacja Leyden), faktora VII (proteazy zależnej od witaminy K) -323 0/10 pz i genu fibrynogenu β (-455 G/A – rs1800790). Pacjenci z polimorfizmem genu fibrynogenu (zwłaszcza z heterozygotycznym genotypem GA) mieli dwukrotnie wyższe ryzyko powstania tętniaka aorty brzusznej. Badania badanych polimorfizmów mają znaczenie dla wykrywania genetycznie uwarunkowanej nadkrzepliwości krwi

Inne osiągnięcia naukowe.

Dr Panek brał udział w wielu projektach badawczych, z których na wymienienie zasługują: Grant Promotorski Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego NCBR w 2010 r, Projekt Badawczy Promotorski (2010 – 2012 r.), Zadania Własne dla młodych naukowców (w latach 2012 - 2014), Zadania Własne dla młodych naukowców (lata 2014 – 2016). Obecnie dr Panek realizuje grant w XIV edycji konkursu grantowego Fundacji Naukowej Polipharmy - „Znaczenie szlaku sygnałowego TGF – BMP ze szczególnym uwzględnieniem białek SMAD w mechanizmach i leczeniu przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego".

Nagrody i wyróżnienia.

Dr Panek otrzymał wiele nagród i wyróżnień, w tym:

- Trzy nagrody Rektora UM, wszystkie za publikacje prac doświadczalnych (w latach 2013 - 2015).
- Nagrodę Rektora UM za podręcznik: „Niepełnosprawność intelektualna – etiopatogeneza, epidemiologia, diagnoza, terapia, 2013 r.
- Wyróżnienia na X i XII Międzynarodowych Kongresach PTA w 2009 r i 2015 r.
- Pięć grantów szkoleniowych PTA w latach 2009 – 2012.

- I nagroda w Konkursie najlepszych prac za prezentację pracy: „Wpływ zmiennych psychopatologicznych na poziom odczuwanej duszności u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową" na X Międzynarodowym Kongresie PTA w 2009 r.

Działalność dydaktyczna.

Dr Michał Panek od początku swojej pracy na Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii UM w Łodzi (to jest od roku 2006) prowadzi ćwiczenia i wykłady dla studentów Oddziału Stomatologicznego, Wydziału Lekarskiego i Zdrowia Pulicznego a także dla studentów angielskojęzycznych z zakresu chorób wewnętrznych, alergologii i pulmonologii.

W latach 2005 – 2007 a także po 2015 r. był współopiekunem Studenckiego Koła Naukowego a w latach 2008 - 2014 współopiekunem Koła Naukowego Młodych Lekarzy w I i II Katedrze Chorób Wewnętrznych UM w Łodzi. Od 2016 roku jest opiekunem Grantu UMED realizowanego przez studenta Wydziału Wojskowo – Lekarskiego UM w Łodzi.

Działalność Organizacyjna.

Dr Michał Panek w latach 2009 – 2012 był sekretarzem a w latach 2012 – 2015 przewodniczącym Sekcji Młodych PTA. W latach 2012 – 2015 dr Panek był sekretarzem Komisji do Spraw Grantów i członkiem Komisji Kwalifikacyjno – Konkursowej ds. Grantów PTA.

Od roku 2016 dr Panek jest Członkiem Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi.

Dr Panek jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American Thoracic Society, European Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology i European Respiratory Socciety. Od 2016 roku jest członkiem Platformy Ekspertów PRO STEP Komisji Europejskiej SANTE/2015.

Od 2011 roku był recenzentem wielu artykułów w czasopismach krajowych i zagranicznych.

Dr Panek jest lekarzem na oddziale klinicznym i w przyklinicznej poradni specjalistycznej.

Dorobek naukowy dr n. med. Michała Panka jest znaczny, obejmuje 6 publikacji cyklu tematycznego: „Wpływ wybranych zmiennych genetycznych i osobowościowych na kliniczny przebieg astmy oskrzelowej", 20 innych prac eksperymentalnych i 27 publikacji przeglądowych. Dorobek jest także znaczący, prace dotyczą ważnych zagadnień dla etiologii i patogenezy astmy oskrzelowej, POChP, chorób krążenia i innych (sumaryczny IF = 35,087). Wkład dr Panka w wykonanie tych prac jest znaczny co wynika z oświadczeń współautorów. Z zainteresowaniem przestudiowałem prace oceniające wpływ temperamentu i zdolności przeciwstawienia się stresowi na przebieg kliniczny astmy, jednak nie czuję się kompetentny aby dyskutować te zagadnienia.

Godna podkreślenia jest działalność dr Panka na polu popularyzacji nauki. Prace przeglądowe i rozdziały w monografiach w liczbie 27 poświęcone są głównie aspektom klinicznym i terapeutycznym astmy i chorób obturacyjnych.

Moim zdaniem dorobek naukowy, działalność dydaktyczna i organizacyjna dr. Panka spełnia wszystkie kryteria wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, co upoważnia mnie do wystąpienia do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi o dopuszczenie Go do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Jacek Wójcierowski
Dziekan Wydziału
Lekarskiego