



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Kraków, 27.09.2022

dr hab. n. med. Jerzy Soja, prof. UJ

Klinika Pulmonologii

Collegium Medicum UJ

Jakubowskiego 2, Kraków

**RECENZJA DOROBKU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO DR N.MED. MARCINA GOLCA PT. „KATELICYDYNA LL-37/CRAMP I WYBRANE ELEMENTY ODPORNOŚCI WRODZONEJ W ODPOWIEDZI PŁUC NA NARAŻENIE NA PYŁ ORGANICZNY ORAZ W PRZEWLEKŁYCH CHOROBYCH PŁUC” WYDANA NA ZLECENIE RADY NAUKOWEJ DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE UNIWERSYTETU WARMIŃSKO-MAZURSKIEGO W OLSZTYNIE.**

Recenzja została przygotowana na podstawie autoreferatu w języku polskim, publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu opublikowanych prac naukowych, informacji o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę, dorobku technologicznym i współpracy naukowej oraz analizy bibliometrycznej i oświadczeniach współautorów o indywidualnym wkładzie w prace.

Dr Marcin Golec uzyskał w 1999 roku tytuł lekarza medycyny na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Lublinie.

W okresie od 03.2001-2013 dr. Golec pracował w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie: w latach 2008-2009 był kierownikiem i współtwórcą Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych, a następnie naukowcem (od 2010-2013). W okresie od 2003-2004 roku zatrudniony był na stanowisku asystenta w Zakładzie Biologicznych Szkodliwości Zawodowych, a w latach 2004-2009 – adiunkta. W latach 2001-2003 odbył studia doktoranckie.

W 2003 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena stanu zdrowia rolników indywidualnych i pracowników przemysłu zielarskiego narażonych na działanie pyłu z ziół” uzyskał tytuł doktora nauk medycznych (obrona z wyróżnieniem) nadany przez Instytut Medycyny Wsi w Lublinie.

Od 09.2002-11.2004 był stypendystą EU Marie Curie w Zakładzie Genetyki Mykobakterii Instytutu Pasteura w Paryżu. Brał udział w projekcie "Unravelling Mycobacterium tuberculosis pathogenicity – mycobacterial genetic factors influencing the acquisition of multi drug resistances in M. tuberculosis".

W okresie od 05.2005-04.2007 był współpracownikiem naukowym w Klinice Chorób Płuc w Szpitalu Uniwersyteckim AKH Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu.

Od 11.2006-09.2008 był zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Promocji Zdrowia Instytutu Zdrowia Publicznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

W latach 2010-2012 studiował w London School of Economics, Wielka Brytania uzyskując tytuł magistra Ekonomii Zdrowia, Polityki Zdrowotnej i Zarządzania (obrona z wyróżnieniem, MSc in Health Economics, Policy & Management, with merit).

W latach 2018-2020 odbył Studia Podyplomowe z Informatyki Biomedycznej (Biomedical Informatics Graduate Certificate) w Uniwersytecie Stanforda, USA.

Od 09.2021 jest naukowcem wizytującym w Pracowni Cyfrowego Zdrowia Globalnego (Digital Global Health Working Group) Instytutu Zdrowia Globalnego w Heidelbergu (Heidelberg Institute of Global Health), Szpital Uniwersytecki w Heidelbergu, Wydział Lekarski.

#### **OCENA DOROBKU NAUKOWEGO:**

Dorobek naukowy habilitanta stanowi 40 publikacji, w tym 34 notowane w bazie danych PubMed/Medline (30 prac ukazało się po obronie doktoratu, 4 przed). 27 prac opublikowano w czasopiśmie posiadających IF (wszystkie po obronie doktoratu). 6 prac opublikowano w innych czasopiśmie (4 przed obroną doktoratu, 2 po). Sumaryczny Impact Factor wynosi 48.367 a liczba punktów MNISW – 759. Liczba cytowań wg WoS - 628, zaś wg Scopus 691. Indeks Hirscha wg WoS wynosi 14, zaś wg Scopus – 15. Do czasopiśmie posiadających najwyższy IF należą Ecotoxicology and Environmental Safety (6.291), Biogerontology (3.702) i Plos One (3.240). Ponadto habilitant jest autorem lub współautorem 10 doniesień na konferencjach międzynarodowych i 7 na konferencjach krajowych. Był recenzentem 7 prac naukowych.

Cykl 7 prac będący osiągnięciem naukowym dotyczył roli katelicyny LL-37/CRAMP i wybranych elementów odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc, takich jak POChP, czy sarkoidoza. Jednak zainteresowania habilitanta są znacznie szersze. Wiele uwagi poświęcił następstwom przewlekłego narażenia zawodowego na pył z ziół oraz znaczeniu narażenia na pyły organiczne w patofizjologii chorób fibroproliferacyjnych i zaburzeniach procesów naprawczych tkanek. Był pierwszym autorem ontologii alergicznego zewnątrzpo pochodnego zapalenia pęcherzyków płucnych stworzonej w języku OWL, opublikowanej w portalu the National Centre for Biomedical Ontology, USA.

Doktor Golec prowadzi zarówno badania eksperymentalne na zwierzętach jak i badania kliniczne u ludzi. Aby móc odwzorować w modelu eksperymentalnym na zwierzętach patologiczne procesy zachodzące w płucach pod wpływem pyłów organicznych konieczne było opracowanie zestawu do inhalacji dostarczającego ściśle określoną dawkę alergenów do dystalnych odcinków dróg oddechowych. Jego opracowanie pozwoliło na stworzenie zwierzęcego modelu AZPP.

Należy podkreślić, że dorobek naukowy dr M. Golca posiada znaczną wartość naukową i stanowi istotny wkład w rozwój nauk medycznych. Habilitant pracował w wielu znanych i renomowanych ośrodkach naukowych takich jak Uniwersytet Stanforda, gdzie odbył Studia Podyplomowe z Informatyki Biomedycznej, London School of Economics, gdzie uzyskał tytuł magistra Ekonomii Zdrowia, Polityki Zdrowotnej i Zarządzania, Instytut Pasteura, AKH, czy Uniwersytet w Heidelbergu.

Za badania prowadzone w Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu dotyczące transkrypcji genów u chorych z włóknieniem płuc habilitant otrzymał 1 nagrodę dla Młodego Naukowca przyznaną przez American College of Chest Physician (Salt Lake City, 2008).

Dr Golec ma duże doświadczenie w prowadzeniu projektów badawczych zarówno międzynarodowych jak i krajowych. Był kierownikiem polskiej części projektu RESOLVE: „Resolve Chronic Inflammation and active Healthy Ageing by Understanding Non-regenerative Repair (2008-2009), kierownikiem modułu edukacyjnego na Europejskich Studiach Zdrowia Publicznego i kierownikiem polskiej części projektu UE NetWoRM – Net based project on work related medicine” (2004-2006). Kierował projektem badawczym MNiSW RP nr N402 056 32/1659, pt. „Rola peptydu LL-37 w patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” oraz wykonawcą 2 projektów KBN: „Zawodowe narażenie na pył ziół w rolnictwie” i „Odpowiedź układu odpornościowego u rolników narażonych na alergenów obecne w środowisku pracy w rolnictwie”.

#### **DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA**

Dr M. Golec jest członkiem międzynarodowych towarzystw naukowych, takich jak International Health Economic Association (od 1.10.1999) i Health Information and Management Systems Society (HIMSS) (członek w grupie lekarskiej towarzystwa od 3.11.2017).

Stworzył Samodzielną Pracownię Chorób Fibroproliferacyjnych Instytutu Medycyny Wsi, której był pierwszym kierownikiem. Był współtwórcą i jednocześnie głównym wykonawcą/kierownikiem projektu RESOLVE w latach 2008-2009. Kierował projektem badawczym MNiSW pt. „Rola peptydu LL-37 w patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”

#### **DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA**

W latach 2006-2007, w ramach pracy w Zakładzie Promocji Zdrowia Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UJ habilitant był opiekunem 2 prac magisterskich pt.:

1/ „Zachowania pro- i antyzdrowotne nauczycieli a transformacja ustrojowa”, 2/ „Zachowanie zdrowotne nauczycieli i studentów kierunków pedagogicznych”. Ponadto był kierownikiem modułu edukacyjnego na Europejskich Studiach Zdrowia Publicznego (European Public Health Master) prowadząc wykłady w języku angielskim współfinansowane przez UE.

W 2001 roku ukończył Studium Doskonalenia Dydaktyczno-Pedagogicznego Nauczycieli Akademickich w Akademii Medycznej w Lublinie. Wreszcie brał udział w stworzeniu komputerowego modułu edukacyjnego poświęconego alergicznemu zapaleniu pęcherzyków płucnych.

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą złożonego przez dr Marcina Golca wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego jest cykl 7 powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem: „Katelicyna LL-37/CRAMP i wybrane elementy odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie

na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc”. We wszystkich pracach habilitant jest pierwszym autorem. łączny IF – 10.901, MNISW- 135.

1/ Golec M: Cathelicidin LL-37: LPS-neutralizing, pleiotropic peptide. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2007, 14, 1-4

2/ Golec M, Skórska C, Lemieszek M, Dutkiewicz J. A novel inhalation challenge set to study animal model of allergic alveolitis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2009; 16(1): 173-175

3/ Golec M, Reichel C, Mackiewicz B, Skórska C, Curzytek K, Lemieszek M, Dutkiewicz J, Góra A, Ziesche R, Boltuć J, Sodolska K, Milanowski J, Śpiewak R. Cathelicidin LL-37, granzymes, TGF-beta1 and cytokines levels in induced sputum from farmers with and without COPD. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2009, 16(2): 289-97

4/Golec M, Reichel C, Lemieszek M, Mackiewicz B, Buczkowski J, Sitkowska J, Skórska C, Dutkiewicz J, Milanowski J, Ziesche R. Cathelicidin LL-37 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from COPD patients and healthy individuals. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2012, 26(4): 617-25

5/ Golec M, Reichel C, Lemieszek M, Buczkowski J, Mackiewicz B, Skórska C, Dutkiewicz J, Góra A, Ziesche R, Milanowski J. Cathelicidin LL-35 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from healthy individuals and sarcoidosis patients. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2014; 28(1): 73-9

6/ Golec M, Lemieszek MK, Skórska C, Sitkowska J, Zwoliński J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Milanowski J, Dutkiewicz J. Cathelicidin related antimicrobial peptide, laminin, Toll-like receptors and chemokines levels in experimental hypersensitivity pneumonitis in mice. *Pathologie Biologie (Paris)* 2015, 63, 130-135

7/Golec M, Wielscher M, Lemieszek MK, Vierlinger K, Skórska C, Huetter S, Sitkowska J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Ziesche R, Yanai H, Fraifeld VE, Milanowski J, Dutkiewicz J. Middle age enhances expression of innate immunity genes in a female mouse model of pulmonary fibrosis. *Biogerontology* 2017, 18(2): 253-262

Przedmiotem badań habilitanta były peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptides, AMP), takie jak katelicydyny będące częścią systemu wrodzonej odporności. Chronią one układ oddechowy przed zanieczyszczeniami znajdującymi się we wdychanym powietrzu. Peptyd LL-37/CRAMP (cathelicidin related antimicrobial peptide) jest jedynym przedstawicielem katelicydyn u ludzi, który wykazuje wielokierunkowe działanie.

W badaniach oceniono rolę katelicydyny LL-37/CRAMP i niektórych składników odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na ekspozycję na pyły organiczne oraz w wybranych chorobach płuc.

Cykl badań obejmował część eksperymentalną i kliniczną. Pierwszą z nich przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych narażonych na pył organiczny. Przeprowadzenie badań eksperymentalnych wymagało opracowania nowatorskiego zestawu do inhalacji zwierząt laboratoryjnych składnikami pyłów organicznych pozwalającego uzyskać zwierzęcy model AZPP. Część kliniczną przeprowadzono w grupie ludzi zawodowo narażonych na pył organiczny lub chorujących na POChP i sarkoidozę.

W pierwszej pracy doktorant szczegółowo przedstawił rolę katelicydyny w układzie oddechowym, którą wykazano zarówno w badaniach klinicznych jak i eksperymentalnych. Podkreślił wielokierunkowe

działania peptydu LL-37/CRAMP, takie jak zdolność neutralizacji lipopolisacharydu bakteryjnego, wpływ na angiogenezę i proliferację komórek nabłonka, czy uwalnianie cytokin (IL-8).

W części eksperymentalnej badań przedstawiono specjalnie opracowany zestaw do inhalacji myszy dostarczający ściśle określoną dawkę alergenów do dystalnych odcinków dróg oddechowych. Jego opracowanie pozwoliło na stworzenie zwierzęcego modelu AZPP. Potwierdzeniem przydatności zestawu było stwierdzenie depozycji endotoksyny w płucach myszy oraz wystąpienie dodatnich reakcji serologicznych na wyżej wymienione alergeny. Warto podkreślić, że wykorzystywany w badaniach zestaw do inhalacji otrzymał ochronę praw autorskich przez Urząd Patentowy RP.

W kolejnym badaniu oceniano zmiany stężeń LL-37/CRAMP, niektórych receptorów Toll-like (TLR) oraz chemokin w zwierzęcym modelu AZPP. W badaniach stosowano inhalacje ekstraktem *Pantoea agglomerans* obejmującym bakterie Gram ujemne pochodzenia roślinnego będących źródłem endotoksyn i alergenów. Mogą one prowadzić do rozwoju chorób zawodowych, takich jak AZPP czy ODS (Organic Dust Toxic Syndrome). Wykazanie różnic w stężeniach katelicydyny CRAMP, TLR i niektórych cytokin (CXCL9 i 10) sugeruje ważną rolę odporności wrodzonej w patogenezie AZPP.

W ostatnim badaniu eksperymentalnym oceniono wpływ wieku na ekspresję wybranych genów odgrywających rolę w rozwoju włóknienia płuc. Zaobserwowano, że u myszy w średnim wieku niektóre geny szlaków odporności wrodzonej wykazują znacznie wzmożoną ekspresję. Zalicza się do nich między innymi szlak sygnałowy TLR, czy szlak cytotoxyczności komórek NK. Badania te mogą mieć nie tylko wartość naukową, ale także aspekt praktyczny. W przyszłości szlaki te mogą stać się celem nowych metod leczenia włóknienia płuc wywołanego narażeniem na pyły organiczne.

W części klinicznej badania przeprowadzono u chorych z POChP i sarkoidozą. W pierwszym z nich badano udział katelicydyny w rozwoju POChP. W badaniach indukowanej plwociny, które przeprowadzono u 30 rolników z POChP we wczesnym stadium choroby, 36 zdrowych rolników i 16 zdrowych osób wykazano istotnie wyższe stężenia LL-37, granzymów A i B u rolników z POChP w porównaniu do zdrowych rolników i osób zdrowych co sugeruje ich udział w przebiegu POChP.

W kolejnym badaniu wykazano związek między stężeniami LL-37 w BALF i ELF a stadium POChP. Chorzy z POChP we wczesnych stadiach choroby mieli znacząco podwyższony poziom LL-37 zarówno w BALF i ELF w porównaniu z chorymi na POChP w stopniu III i IV według GOLD. Wyniki badań sugerują rolę odporności wrodzonej w patogenezie POChP.


W ostatnim badaniu wchodzącym w cykl publikacji oceniano stężenia plejotropowego peptydu LL-37 w materiale z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w sarkoidozie płuc i osób zdrowych. Wyższe stężenia LL-37 w BAL u pacjentów z sarkoidozą mogą sugerować jego udział w patogenezie choroby.

Przeprowadzone przez habilitanta badania wykazały ważną rolę katelicydyny LL-37/CRAMP i odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na pył organiczny jak również w przewlekłych chorobach płuc, takich jak POChP, sarkoidoza, AZPP, czy włóknienie płuc.

Podsumowując dorobek naukowy i wartość poznawczą prac dr M. Golca składających się na osiągnięcie naukowe tj. cykl powiązanych tematycznie 7 publikacji pt: „Katelicydyna LL-37/CRAMP i wybrane elementy odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc” stwierdzam, że spełniają wszystkie kryteria wymagane dla postępowań habilitacyjnych określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.).

Na tej podstawie wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o nadanie dr M. Golcowi stopnia doktora habilitowanego.

Klinika Pulmonologii  
II Katedry Chorób Wewnętrznych UJ CM  
im. prof. Andrzeja Szczeklika

  
dr hab. med. Jerzy Soja