

Warszawa, 11 lipca 2022 r.

dr hab. n. med. Marcin Cyprowski  
Pracownia Zagrożeń Biologicznych

**ocena**

**dokumentacji habilitacyjnej, tj. osiągnięcia naukowego pt.: „Katelicydyna LL-37/CRAMP i wybrane elementy odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc”, aktywności naukowej, osiągnięć dydaktycznych i popularyzacji nauki dr n. med. Marcina Golca**

Informacje podstawowe

Dr n. med. Marcin Golec jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie z roku 1999. Studia ukończył uzyskując tytuł lekarza. W 2003 roku po publicznej obronie rozprawy pt.: „Ocena stanu zdrowia rolników indywidualnych i pracowników przemysłu zielarskiego narażonych na działanie pyłu z ziół” uzyskał z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Ponadto, w 2012 roku ukończył z wyróżnieniem London School of Economics uzyskując tytuł magistra ekonomii zdrowia, polityki zdrowotnej i zarządzania, zaś w 2020 roku ukończył studia podyplomowe z informatyki biomedycznej na Uniwersytecie Stanforda w USA.

Dr Marcin Golec jest bardzo aktywnym pracownikiem naukowym, co przekłada się na liczne miejsca zatrudnienia zarówno w Polsce, jak i zagranicą. Należy zauważyć, że najdłużej zawodowo był związany z Instytutem Medycyny Wsi (IMW) w Lublinie, gdzie przepracował 12 lat, z czego 8 w Pracowni Szkodliwości Biologicznych jako asystent i adiunkt, zaś 4 lata przeznaczył na pracę w stworzonej przez siebie Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych. Praca naukowa w IMW nie przeszkodziła dr M. Golcowi w poszerzeniu jego aktywności zawodowej w innych jednostkach naukowo-badawczych, w tym

w Klinice Chorób Płuc na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu oraz w Instytucie Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pogłębiał także wiedzę na dwuletnim stypendium naukowym w Instytucie Pasteura w Paryżu.

Obecnie pracuje w Instytucie Zdrowia Globalnego, w Szpitalu Uniwersyteckim w Heidelbergu, gdzie kontynuuje szeroko zakrojone badania nad chorobami fibroproliferacyjnymi.

Podsumowanie i ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego będącego podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego

Osiągnięcie naukowe wynikające z artykułu 219 ust. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668) pt.: „Katelicydyna LL-37/CRAMP i wybrane elementy odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc” obejmuje cykl 7 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach, w tym 6 publikacji w czasopismach indeksowanych w Journal Citation Reports. W każdym z opublikowanych artykułów, Kandydat jest pierwszym autorem. Łączna punktacja tego cyklu oryginalnych prac naukowych wynosi IF = 10,901; KBN/MNiSW = 135 punktów.

Przedłożony do oceny cykl publikacji jest pokłosem dobrze zaplanowanych i pieczołowicie zrealizowanych badań zarówno laboratoryjnych, jak i klinicznych, w których badano rolę katelicydyny LL-37/CRAMP w odpowiedzi płuc na inhalowany pył organiczny. Kandydat postanowił w ten sposób poszerzyć wiedzę na temat tego jedynego przedstawiciela katelicydyn u człowieka, peptydu przeciwdrobnoustrojowego, który jest częścią złożonego systemu odporności wrodzonej, chroniącego układ oddechowy przed mikroorganizmami i ich toksynami obecnymi w powietrzu. Do czasu podjęcia badań przez Kandydat, katelicydyna LL-37 była obiektem licznych badań eksperymentalnych, które wykazały szerokie spektrum jej różnorodnych właściwości, w tym zdolność do neutralizacji lipopolisacharydu bakteryjnego i ochrony organizmu przed szokiem endotoksycznym. Ponadto omawiany peptyd przyspiesza gojenie się ran i uszkodzeń nabłonka płuc i dróg oddechowych, a także stymuluje uwalnianie cytokin i migrację komórek.

Kandydat z powodzeniem prześledził aktualny wówczas stan wiedzy, czego owocem była **publikacja nr 1**. Stanowiła ona wprowadzenie do tego zagadnienia, ale także przyczyniła się do postawienia pytania, czy LL-37 bierze udział w odpowiedzi płuc na wdychany pył organiczny, który jest czynnikiem narażenia wielu grup zawodowych, w szczególności rolników. Jako mieszanina cząstek mineralnych i frakcji organicznej jest on

doskonałym nośnikiem szerokiego spektrum drobnoustrojów bakteryjnych i składników ich ścian komórkowych, w tym endotoksyny bakteryjnej, które związane są z rozwojem licznych patologii płuc. Opierając się na przeprowadzonej analizie piśmiennictwa Kandydat słusznie założył, że omawiany peptyd może odgrywać ważną rolę w narażeniu na pył organiczny, i by to potwierdzić zaplanował serię badań naukowych, których wyniki opisał w kolejnych publikacjach. Badania te podzielił na część eksperymentalną (publikacje nr 6 i 7) oraz kliniczną (publikacje nr 3-5).

Niezwykle ważnym elementem umożliwiającym przeprowadzenie części eksperymentalnej było stworzenie przez dr M. Golca nowatorskiego zestawu do inhalacji małych zwierząt laboratoryjnych. Został on zwalidowany wykorzystując ekstrakt bakterii *Pantoea agglomerans*, którym inhalowano myszy, co zostało opisane w **publikacji nr 2**. Badanie potwierdziło depozycję endotoksyn w płucach zwierząt, jak również wykazano dodatnie reakcje serologiczne na inhalowaną bakterię. Skuteczność zastosowanej metody była podstawą do ochrony praw autorskich przez Urząd Patentowy RP.

Przeprowadzone badania eksperymentalne z wykorzystaniem ww. zestawu do inhalacji potwierdziły w modelu zwierzęcym, że katelicydyna LL-37, jak również receptory TLR 2, 4 i 8 oraz chemokiny CXCL9 i 10 odgrywają istotną rolę w patogenezie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP) (**publikacja nr 6**). Ponadto wykorzystując ten sam ekstrakt bakterii *P. agglomerans* (częsty składnik pyłów organicznych pochodzenia roślinnego) Kandydat wykazał, że inhalowanie pyłem organicznym powoduje włóknienie tkanki płucnej, szczególnie u osobników w średnim wieku. Zbadana dodatkowo ekspresja genów wskazała, że szlak sygnałowy TLR oraz cytotoksyczności komórek NK odgrywają istotną rolę w tej patologii płuc (**publikacja nr 7**).

Wykonana część eksperymentalna jest ważnym elementem osiągnięcia naukowego dr M. Golca, jednak na szczególne uznanie zasługują badania kliniczne, które zostały precyzyjnie opisane w publikacjach nr 3-5. Należy podkreślić, że badania przekrojowe, w których pobierany jest materiał biologiczny od pacjentów są niezwykle trudne do przeprowadzenia tak, by zachować właściwą moc statystyczną. Kandydat z powodzeniem zrealizował trudne badania, w których zdecydował się na pobór próbek płwociny indukowanej (publikacja nr 3) oraz płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) (publikacje nr 4 i 5).

W **publikacjach nr 3 i 4** Kandydat skupił się na analizie roli peptydu LL-37 w rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). W badaniu pierwszym wzięła udział imponująca liczba 82 ochotników, w tym 30 cierpiących na POChP, 32 zdrowych i 16

zdrowych mieszkańców miasta. W próbkach płwociny pobieranych przed i po zakończonej pracy oceniano zawartość m.in.: peptydu LL-37, gramzymów A i B, interleukiny 8 i interferonu IFN- $\gamma$ . Dr M. Golec wykazał, że u rolników z POChP zaobserwowano znacząco wyższe stężenia katelicydyny i gramzymów A i B w porównaniu do rolników zdrowych i mieszkańców miasta, co sugeruje udział tych czynników w odpowiedzi układu oddechowego na pył organiczny i zawarte w nim endotoksyny bakteryjne. Z kolei w badaniu drugim z udziałem 55 pacjentów, w tym 43 z POChP i 12 zdrowych, wykorzystując BALF oraz płyn wyścielający pęcherzyki płucne, oceniono zmienność występowania peptydu LL-37 w zależności od stadium zaawansowania tej choroby. Kandydat wykazał, że stężenie katelicydyny istotnie wzrastało u pacjentów cierpiących na wczesne stadia POChP w porównaniu do osób zdrowych. Jednakże, stwierdzono obniżenie jej poziomów u osób w zaawansowanych stadiach POChP, co sugeruje zmianę w odporności powierzchniowej w czasie progresji tej choroby. Początkowa faza wzmożonej aktywności obrony antybakteryjnej (zbadana przez Kandydata z użyciem dwóch szczepów bakteryjnych), może zostać zastąpiona przez kolejne stadium, charakteryzujące się zredukowaną nieswoistą aktywnością antydrobnoustrojową.

Trzecie badanie kliniczne (**publikacja nr 5**) oparte również na pobranych próbkach BALF miało na celu sprawdzenie obecności peptydu LL-37 u pacjentów z potwierdzoną sarkoidozą. Badanie przekrojowe na grupie 32 osób chorych i 12 zdrowych wykazało, że stężenie katelicydyny było istotnie wyższe u osób chorych niż zdrowych, co sugeruje, że bierze ona udział w patomechanizmie tej choroby. Wyniki tego badania istotnie poszerzają wiedzę na temat etiologii tej choroby. Podwyższony poziom LL-37 daje podstawy by twierdzić, że bakterie i elementy ich ścian komórkowych jak LPS mogą stymulować układ odporności wrodzonej, a właściwości pozapalne występującej w podwyższonych stężeniach katelicydyny mogą być dodatkowym czynnikiem w patomechanizmie tej choroby.

Przeprowadzony powyższy cykl badań, udokumentowany publikacjami Kandydata wskazał na istotną rolę katelicydyny LL-37 i wybranych elementów odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na wdychany pył organiczny. Obecność tego peptydu wydaje się ma mieć także znaczenie w przebiegu groźnych chorób płuc, takich jak POChP, AZPP i sarkoidoza. Wykonaną przez dr M. Golca pracę w poznaniu tych zależności należy ocenić bardzo pozytywnie. Kandydat znacząco przyczynił się do poszerzenia wiedzy w tym zakresie, co może realnie przełożyć się na bardziej skuteczną diagnostykę i leczenie chorób płuc, których etiologia związana jest z narażeniem na pył organiczny.

Projekty realizowane w okresie kilku lat pozwoliły zaprezentować dr M. Golca jako dojrzałego badacza, który z racji swojego wykształcenia eksploruje zagadnienia na styku medycyny (pulmonologii) i higieny pracy. Niewątpliwie Kandydat udowodnił umiejętność wyboru interesującego problemu badawczego, wykazał się także zdolnością i konsekwencją planowania badań i ich staranną realizacją.

Podjęty przez Kandydata temat, będący obecnie przedmiotem oceny recenzenckiej został już dostrzeżony przez środowisko naukowe. Wyrazem tego są wysokie liczby cytowań, szczególnie w odniesieniu do publikacji opisujących badania kliniczne z udziałem osób chorych na POChP. To wymierny dowód, że wyniki badań prowadzonych przez Kandydata miały charakter nowatorski i obecnie są wykorzystywane przez inne zespoły badawcze.

#### Ocena merytoryczna pozostałego dorobku naukowego

Oceniane osiągnięcia naukowe dr M. Golca prawdopodobnie nie byłoby możliwe, gdyby nie praca w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie. Uczestnictwo w realizowanych w Instytucie projektach badawczych skupiających się na ocenie narażenia zawodowego na pył z ziół dało możliwości doskonalenia umiejętności zawodowych pod kierunkiem prof. Jacka Dutkiewicza, wybitnego specjalisty w tym zakresie. Skutkowało to wydaniem aż 10 publikacji naukowych, w których scharakteryzowano różne aspekty narażenia na pył organiczny osób zatrudnionych w tej gałęzi rolnictwa (badanie funkcji płuc, badanie reakcji alergicznych na środowiskowe alergeny drobnoustrojowe, w tym pochodzących od bakterii *P. agglomerans*, jako istotnego czynnika ryzyka zawodowego). Część z tych publikacji stanowiła element obronionej pracy doktorskiej.

Doświadczenie zdobyte podczas realizacji tych projektów było zaczynem do poszerzenia obszaru zainteresowań zawodowych Kandydata w kierunku badania patofizjologii chorób fibroproliferacyjnych. Wyrazem tego było utworzenie pod kierownictwem dr M. Golca Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych oraz wydanie łącznie 6 publikacji przedstawiających wyniki badania tego zagadnienia.

Należy zauważyć, że poza 7 artykułami wchodzącymi w skład ocenianego osiągnięcia naukowego, Kandydat był autorem lub współautorem 33 publikacji notowanych w bazie PubMed/Medline, z czego 21 było indeksowanych w Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczna wartość Impact Factor (IF) artykułów pełnotekstowych opublikowanych przez dr M. Golca jest imponująca i wynosi 48,367; punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 759. Większość z nich charakteryzuje się wysoką liczbą cytowań. Według bazy Web of Science było to 628, a bazy Scopus – 691 cytowań; indeks Hirscha według bazy Web

of Science wyniósł 14, zaś bazy Scopus –15. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego Kandydata pokazuje, że artykuły w których jest (współ)autorem są uznanym źródłem wiedzy dla innych badaczy.

Nieodzownym elementem pracy naukowej jest udział w konferencjach, na których można wymieniać się swoimi doświadczeniami. Dr M. Golec zaprezentował łącznie 17 wystąpień, w tym 10 na konferencjach międzynarodowych oraz 7 krajowych. Ponadto Kandydat jest członkiem w dwóch towarzystwach naukowych.

Niezwykle wysoko należy ocenić wkład Kandydata w zakresie osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych i technologicznych. Wymienić tu należy omawiany wcześniej zestaw do inhalacji, który uzyskał ochronę prawną na wzór użytkowy nr 65317 oraz ontologię AZPP stworzoną w języku OWL i opublikowaną na portalu the National Centre for Biomedical Ontology w USA.

#### Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz informacja o współpracy międzynarodowej

Dr M. Golec wykazywał się również aktywnością w obszarze dydaktyki. Ukończył Studium Doskonalenia Dydaktyczno-Pedagogicznego Nauczycieli Akademickich w Lublinie, co pomogło mu być opiekunem dwóch prac magisterskich podczas pracy na Uniwersytecie Jagiellońskim. Ponadto, prowadził tam wykłady w języku angielskim na Europejskich Studiach Zdrowia Publicznego. Dodatkowo we współpracy z Uniwersytetem Ludwika-Maksymiliana w Monachium stworzył komputerowy moduł edukacyjny dotyczący AZPP.

Na polu osiągnięć organizacyjnych przede wszystkim należy raz jeszcze wskazać na stworzenie i kierowanie Samodzielną Pracownią Chorób Fibroproliferacyjnych. Kandydat kierował i/lub uczestniczył w realizacji 5 projektów badawczych, w tym dwóch międzynarodowych. Dr M. Golec był także recenzentem 7 publikacji naukowych, jak i aplikacji grantu w British Lung Foundation. Udzielał się również jako ekspert przy realizacji projektu polsko-niemieckiego projektu PHARE. Cennym punktem w karierze zawodowej Kandydata jest także Nagroda dla Młodego Naukowca, którą otrzymał w American College of Chest Physicians w USA.

#### Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej a także współpracy naukowej i organizacyjnej dr n. med. Marcina Golca są znaczące i wartościowe.

Całokształt działalności naukowej Kandydata dowodzi opanowania warsztatu badawczego i przygotowania do samodzielnego prowadzenia działalności naukowej.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzam, że dorobek naukowy dr Marcina Golca spełnia wymogi zawarte w artykule 219 ust. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668) dla osiągnięcia habilitacyjnego. Z tego względu wnoszę o nadanie Kandydatowi dr Marcinowi Golcowi stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne.

*Marcin Cyprowski*

dr hab. n. med. Marcin Cyprowski