Prof. dr hab. med. Elżbieta Czkwianianc Łódź, 19.09.2022

RECENZJA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego
oraz w zakresie popularyzacji nauki i współpracy międzynarodowej
dr. n. med. Marcina Golca

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

1. Podstawa przygotowania recenzji

Odpowiadając na decyzję Rady Doskonałości Naukowej oraz uchwały Nr 34/2022 Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego z dnia 25 kwietnia 2022 o powołaniu mnie do komisji habilitacyjnej jako recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym przedstawiam recenzję dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej dr n. med. Marcina Golec.

Recenzja będzie składać się z następujących punktów: sylwetki naukowej habilitanta, oceny osiągnięcia naukowego, oceny pozostałego dorobku naukowego, oceny działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej, wdrożeń oraz z wniosków końcowych.

Podstawą prawną oceny osiągnieć naukowych Kandydata ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego jest art. 221 ust. 8 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.: Dz.U. z 2022 poz. 57), a w zakresie kryteriów branych pod uwagę przy tej ocenie – art. 219 ust. 1 pkt 2 wspomnianej ustawy (wersja od: 11 marca 2022 r. do: 22 kwietnia 2022 r.). Dokumentację i materiały dotyczące przedmiotowego postępowania habilitacyjnego otrzymałam do rak własnych 4 czerwca 2022.

Recenzję sporządziłam na podstawie przysłanych mi, przez Sekretarza Komisji Habilitacyjnej dr hab. Annę Kowalczyk, prof. UWM:

1. Danych wnioskodawcy
2. Wniosku habilitanta z dnia 16.08.2021 o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
3. Autoreferatu dr n.med. Marcina Golca
4. Jednotematycznego cyklu publikacji p.t. „Udział immunoregulacji w przewlekłych chorobach przewodu pokarmowego", będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego
5. Analizy bibliometrycznej publikacji dr Marcina Golca w postępowaniu o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.
6. Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład przedstawianego osiągnięcia naukowego.
7. Kopii dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora.

2. Sylwetka naukowa i zawodowa Kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Dr n. med. Marcin Golec jest aktualnie zatrudniony w Pracowni Cyfrowego Zdrowia Globalnego (Digital Global Health Working Group), Instytutu Zdrowia Globalnego (Heidelberg Institute of Global Health), Szpital Uniwersytecki w Heidelbergu, Wydział Lekarski, Uniwersytet w Heidelbergu, Niemcy.

W 2003 roku Habilitant **uzyskał stopnień doktora nauk z wyróżnieniem** w zakresie medycyny na podstawie pracy doktorskiej pt.: Ocena stanu zdrowia rolników indywidualnych i pracowników przemysłu zielarskiego narażonych na działanie pyłu z ziół. Stopień doktora medycyny Marcinowi Golcowi nadała uchwałą Rada Naukowa Instytutu Medycyny Wsi, gdzie wówczas był zatrudniony od 2001 do 2013 roku.

Z załączonej dokumentacji wynika, że jest to pierwsze postepowanie habilitacyjne Kandydata i nie ubiegał się On wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr n. med. Marcin Golec studia ukończył na Kierunku Lekarskim Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie: Uniwersytet Medyczny w Lublinie) i uzyskał Dyplom Lekarza Medycyny z wynikiem dobrym w 1999 roku. W 2000 roku po szkoleniu wojskowym w Szkole Podchorążych Rezerwy Wojskowej Służby Zdrowia w Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi złożył egzamin na pierwszy stopień oficerski z wynikiem ogólnym bardzo dobrym. W latach 1999 - 2001 odbył lekarski staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 4 w Lublinie.

Marcin Golec jest lekarzem specjalizującym się w informatyce medycznej i ekonomice zdrowia.

Kariera zawodowa dr Marcin Golca potoczyła się w kierunku naukowym o czym świadczą liczne jego zatrudnienia na pozycji naukowca w ważnych ośrodkach polskich i zagranicznych.

W czasie zatrudnienia w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie (2001-2013) został kierownikiem Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych w latach 2008-2009, będąc jej współtwórcą. Jednocześnie był początkowo asystentem w Zakładzie Biologicznych Szkodliwości Zawodowych, a po ukończeniu studiów doktoranckich i uzyskaniu stopnia dr n. med., Kandydat został tam adiunktem (2004 – 2009).

Od 09.2003 do 11.2004 został stypendystą EU Marie Curie - Instytut Pasteura w Paryżu, Zakład Genetyki Mykobakterii, realizując projekt: "Unravelling Mycobacterium tuberculosis pathogenicity - mycobacterial genetic factors influencing the acquisition of multi drug resistances in M. tuberculosis".

Od maja 2005 do kwietnia 2007 pracował jako naukowiec i klinicysta w Klinice Chorób Płuc, Szpitala Uniwersyteckiego AKH, Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu.

Jednocześnie przez 2 lata (11.2006 - 09.2008) był zatrudniony w Instytucie Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, będąc adiunktem w Zakładzie Promocji Zdrowia.

W 2020 roku uzyskał Certyfikat podyplomowy z wyróżnieniem, z informatyki biomedycznej, Uniwersytetu Stanforda, USA oraz tytuł magistra ekonomii i zarządzania w dziedzinie zdrowia, London School of Economics, w Wielkiej Brytanii.

Od września 2021 dr n. med. Marcin Golec został zatrudniony na pozycji naukowca wizytującego w Pracowni Cyfrowego Zdrowia Globalnego (Digital Global Health Working Group), Instytutu Zdrowia Globalnego (Heidelberg Institute of Global Health), w Szpitalu Uniwersyteckim w Heidelbergu, na Wydziale Lekarskim, Uniwersytetu w Heidelbergu w Niemczech.

Habilitant bazując na doświadczeniu w badaniach nad chorobami fibroproliferacyjnymi oraz na wiedzy z zakresu informatyki i inżynierii biomedycznej zaplanował przeprowadzić następujące zamierzenia naukowe: 1) stworzyć ontologię chorób fibroproliferacyjnych (w języku OWL), systematyzującą wiedzę nt. ww. chorób; oraz 2) używając ww. ontologii, jako narzędzia, oszacować globalne obciążenie chorobami fibroproliferacyjnymi, oraz 3) zastosować ww. ontologię do wnioskowania nt. wybranych aspektów chorób fibroproliferacyjnych m.in. roli katelicydyny.

3. Ocena cyklu prac wskazanych przez Habilitanta jako osiągnięcie naukowe pt. „Katelicydyna LL-37/CRAMP i wybrane elementy odporności wrodzonej w odpowiedzi płuc na narażenie na pył organiczny oraz w przewlekłych chorobach płuc".

Na temat zgłoszony jako osiągnięcie naukowe przez Habilitantanta składa się cykl 6. prac oryginalnych i 1. poglądowej, opublikowanych w czasopismach notowanych w bazie danych PubMed/Medline. We wszystkich pracach dr n. med. Marcin Golec jest pierwszym autorem. Zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Habilitant określił swój udział w pracach na zasadniczy co do koncepcji pracy, zbierania materiałów, analizie statystycznej i napisaniu manuskryptów, co potwierdzają załączone stosowne oświadczenia współautorów prac.

Temat podjęty przez Kandydata jest kontynuacją jego zainteresowań naukowych od początku pracy zawodowej, a dotyczy badań wpływu zanieczyszczeń powietrza pyłami organicznymi i ochronnej roli katelicydyn (peptydy przeciwdrobnoustrojowe) na patofizjologię przewlekłych chorób płuc.

Podejmowany temat badawczy dzieła oceniam jako ważny, aktualny i interesujący z co najmniej z kilku powodów. Po pierwsze, jest to problematyka badawcza istotna w kontekście narastającej częstości występowania przewlekłych chorób płuc w narażeniu zawodowym na pyły organiczne. Po drugie wiedza na ten temat jest niepełna i ten wkład stanowi jej cenne uzupełnienie. Po trzecie dotyczy ogromnej populacji osób narażonych na pyły organiczne z potencjalnym zagrożeniem rozwoju POCHP.

Badania będące podstawą przedstawianego osiągnięcia naukowego były prowadzone przez Habilitanta w latach 2006 - 2021.

Pierwsza z nich, otwierająca omawiany cykl publikacji pt. *"Cathelicidin LL-37: LPS-neutralizing, pleiotropic peptide"* jest pracą poglądową analizującą złożone zależności pomiędzy neutralizującym LPS, plejotropowym peptydem LL-37, endotoksyną i mechanizmami patogenetycznymi biorącymi udział w wybranych chorobach płuc. Stanowi ona wprowadzenie do problemu nieustannego narażenia układu oddechowego człowieka na ogromną ilość różnorodnych, obecnych we wdychanym powietrzu, bakterii, grzybów, wirusów i innych zanieczyszczeń łącznie z pyłami i substancjami lotnymi. Również produkty drobnoustrojowe, takie jak endotoksyna powodują reakcję i uruchomienie odporności wrodzonej jako pierwszej linii obrony. Częścią tego złożonego systemu obronnego są peptydy antydrobnoustrojowe, takie jak katelicydyny, w tym peptyd LL-37/CRAMP występujący u człowieka, który po raz pierwszy został opisany w 1992 roku, szybko stał się obiektem licznych badań eksperymentalnych, które wykazały szerokie spektrum jego różnorodnych właściwości.

Wśród nich udokumentowano zdolność neutralizacji lipopolisacharydu bakteryjnego oraz zdolność ochrony organizmu przez szokiem endotoksycznym. Kolejną cechą ludzkiej katelicydyny jest stymulacja angiogenezy i proliferacji komórek nabłonka płucnego, przyspieszanie gojenia się ran i uszkodzeń nabłonka płuc i dróg oddechowych, stymulacja uwalniania cytokin (m.in. IL-8) oraz migracji komórek. Peptyd LL-37 ma również zdolność zapoczątkowywania nekrozy komórek nabłonka oddechowego. Istotna rola katelicydyny w układzie oddechowym jest potwierdzana zarówno przez badania kliniczne, z udziałem ludzi, jak też przez eksperymentalne badania in vivo z udziałem zwierząt, szczególnie myszy (1).

Dr n. medycznych Marcin Golec zaplanował i przeprowadził serię badań naukowych, które obejmowały zarówno część kliniczną: badania z udziałem ludzi zawodowo narażonych na pył organiczny lub cierpiących z powodu wybranych chorób układu oddechowego, jak też; część eksperymentalną: badania z udziałem zwierząt laboratoryjnych narażonych na pył organiczny.

Omówienie części eksperymentalnej cyklu prac Kandydata stanowiących tzw. osiągnięcie naukowe.

W tej części Kandydat stworzył model zwierzęcego alergicznego, zewnątrzpochodnego zapalenia pęcherzyków płucnych na podstawie utworzenia i wypróbowania specjalnie zaprojektowanego zestawu do inhalacji małych zwierząt laboratoryjnych składnikami pyłów organicznych publikacja (2). Zaprojektowany, skonstruowany i zwalidowany w przedstawianej pracy zestaw do inhalacji umożliwia naturalną ekspozycję myszy drogą inhalacji określonych ilościowo dawek alergenów drobnoustrojowych, uprzednio zawieszonych w roztworze soli fizjologicznej a następnie rozpylonych w formie aerozolu przez atomizer ultradźwiękowy. Metoda ta zapewnia również penetrację alergenu do dolnych odcinków układu oddechowego myszy, włącznie z oskrzelikami i pęcherzykami płucnymi. Zestaw ten otrzymał ochronę praw autorskich przez Urząd Patentowy RP jako model użytkowy numer 65317.

W kolejnym eksperymencie na myszach Habilitant wraz z zespołem wykazali u 3 i 8. miesięcznych samicach myszy szczepu C57BU6J poddanych inhalacji ekstraktem komórek Pantoea agglomerans, zawieszonych w roztworze fizjologicznym soli znaczące różnice w stężeniu katelicydyny CRAMP, lamininy a1, receptorów Toll-like 2, 4 i 8 oraz chemokin CXCL9 i 1 O w przebiegu eksperymentalnego AZPP w modelu zwierzęcym. Po 7. dniach inhalacji stwierdzono zarówno u 'młodych' jak i 'starych' myszy znacząco wyższe stężenia TLR2, TLR4 i CXCL9 w porównaniu z próbkami płuc pobranych od zwierząt niepoddanych inhalacji. Stężenie CXCL 1 O i LAM-A 1 było istotnie wyższe po 28 dniach inhalacji w obu kategoriach wiekowych, natomiast stężenie TLR8 było znacząco podwyższone wyłącznie

u „młodych" osobników. W przeciwieństwie do wymienionych czynników, poziom peptydu CRAMP znacząco się obniżył u inhalowanych myszy w porównaniu do zwierząt nie inhalowanych, przy czym spadek był mocniej zaznaczony u „starych" osobników. W grupie zwierząt niepoddanych inhalacji, zanotowano u „starych" myszy znacząco wyższe stężenie TLR8 i CXCL9 niż u „młodych". Doświadczenie może wskazywać na istotną rolę tych czynników odporności wrodzonej w patogenezie AZPP (publikacja 6).

Zagadnienie wpływu wieku na ekspresję genów w przebiegu włóknienia płuc zostało opisane w pracy „Middle age enhances expression of innate immunity genes in a female mouse model of pulmonary fibrosis" (publikacja 7). Wykazano, że wiek średni ma silny wpływ na indukowaną przez wdychanie P. agglomerans odpowiedź prowadzącą do włóknienia tkanki płucnej, polegającą na szybszej i bardziej gwałtownej odpowiedzi oraz wyraźniejszych zmianach ekspresji genów należących do szlaków odporności wrodzonej. Geny takie jak szlak sygnałowy TLR (TLR signalling), czy szlak cytotoksyczności komórek NK (NK-cell mediated cytotoxicity) uległy szczególnie wzmożonej ekspresji (up-regulation) u zwierząt w średnim wieku w porównaniu z młodszymi osobnikami.

Omówienie części klinicznej cyklu prac Kandydata stanowiących tzw. osiągnięcie naukowe.

Pierwsza praca z tej części cyklu badań dotyczących ludzi dotyczyła udziału katelicydyny LL-37 w rozwoju POChP w warunkach klinicznych u rolników cierpiących na POChP we wczesnych stadiach wg klasyfikacji GOLD (publikacja 3). W próbkach plwociny indukowanej rolników z POChP zaobserwowano znacząco wyższe stężenie peptydu LL-37 w porównaniu z rolnikami zdrowymi. Stężenie LL-37 było również znacząco wyższe u rolników niż u mieszkańców miasta. Podobne różnice zostały stwierdzone dla granzymów A i B. Przemawia to za potencjalną rolę peptydu LL-37 i granzymów A i B w przebiegu POChP. Wskazują one również na prawdopodobny udział tych trzech czynników w odpowiedzi układu oddechowego na pył organiczny.

W kolejnym eksperymencie klinicznym (publikacja nr 4) dr n. med. Marcin Golec wraz z zespołem zbadał udział peptydu LL-37 w POChP w warunkach klinicznych w oparciu o analizę jego stężenia mierzonego za pomocą spektrometrii masowej w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF, bronchoalveolar lavage fluid) u 43 pacjentów z POCHP i 12 osób zdrowych. W oparciu o stężenie mocznika w próbkach zostało obliczone stężenie LL-37 w płynie wyścielającym pęcherzyki płucne (ELF, epithelial lining fluid). Stężenie LL-37 było znacząco wyższe w próbkach BALF i ELF pobranych od pacjentów

cierpiących na wczesne stadia POChP (GOLD I- II) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Stężenie katelicydyny było niższe zarówno w BALF jak i ELF u pacjentów w zaawansowanych stadiach POChP (GOLD III – IV). W tym samym badaniu przeprowadzono eksperyment, w którym zbadano w 55. próbkach BALF, proces hamowania wzrostu dwóch różnych szczepów bakteryjnych (Pantoea agglomerans i Klebsiella pneumoniae), często biorących udział w rozwoju POChP, przez syntetyczny peptyd LL-37. Dr n. med. Marcin Golec wraz z zespołem udokumentował znaczące hamowanie wzrostu bakterii przez peptyd LL-37. Znacząco podwyższony poziom LL-37 zarówno w BALF i w ELF u pacjentów z POChP we wczesnych stadiach I i II wg. klasyfikacji GOLD w połączeniu ze znacząco obniżonym stężeniem LL-37 u pacjentów w zaawansowanych stadiach POChP (GOLD III – IV) świadczy o potencjalnej roli odporności wrodzonej w patogenezie POChP i sugeruje głębokie zmiany w odporności wrodzonej w czasie postępu choroby.

Kolejna publikacja Kandydata (5) jest poświęcona badaniu stężenia plejotropowego peptydu LL-37 w sarkoidozie płucnej (rzadka, choroba ziarniniakowa o nieznanej etiologii). Badanie przeprowadzono u 32. chorych i u 12. zdrowych osób uwzględniając BALF i obliczając w oparciu o stężenie mocznika stężenie LL-37 próbkach w płynie wyścielającym pęcherzyki płucne (ELF, epithelial lining fluid). Wyniki badań pokazały, że stężenie LL-37 jest podwyższone w tkance płuc u osób dotkniętych sarkoidozą. Może to sugerować udział peptydu LL-37 w patomechanizmie tej choroby.

Publikacje:

1. Golec M. 2007. Cathelicidin LL-37: LPS-neutralizing, pleiotropic peptide. Ann Agric Environ Med., 14, 1-4.
2. Golec M, Skórska C, Lemieszek M, Dutkiewicz J, 2009, A novel inhalation challenge set to study animal model of allergic alveolitis. Ann Agric Environ Med;16(1):173-5.
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, 2009, Cathelicidin LL-37, granzymes, TGF-beta1 and cytokines levels in induced sputum from farmers with and without COPD. Ann Agric Environ Med, 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, 2012, Cathelicidin LL-37 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from COPD patients and healthy individuals. J Biol Regul Homeost 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, 2014, Cathelicidin LL-37 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from healthy individuals and sarcoidosis patients. J Biol Regul Homeost Agents; 28(1): 73-9.

6. Golec M, Lemieszek MK, Skórska C, Sitkowska J, Zwoliński J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Miłanowski J, Dutkiewicz J, 2015, 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, 2017, Middle age enhances expression of innate immunity genes in a female mouse model of pulmonary fibrosis. Biogerontology, 18(2):253-262.

Reasumując, najważniejszymi osiągnięciami prezentowanego cyklu prac jest wykazanie, że:

- Ludzka katelicydyna, peptyd LL-37, i wybrane elementy odporności wrodzonej, odgrywają istotną rolę w przebiegu POCHP. Wskazują na to znacząco wyższe poziomy peptydu LL-37, które zostały zaobserwowane w analizowanym próbkach materiałów biologicznych (plwocinie, BLF/ELF) z przedziału płucnego u osób we wczesnych stadiach POChP (GOLD 1-11), w porównaniu z osobami zdrowymi;
- Znamiennie podwyższone stężenie LL-37 zarówno w BALF jak i ELF u pacjentów z POChP w stadiach GOLD 1-11 w połączeniu ze znacząco obniżonym poziomem tego peptydu u osób w zaawansowanych stadiach POChP (GOLD Ili-IV) może sugerować głęboką zmianę w poziomie odporności wrodzonej w przebiegu POChP, wpływającą na obraz choroby;
- Peptyd LL-37 i wybrane elementy odporności wrodzonej biorą udział w odpowiedzi tkanki płuc na ekspozycję na pył organiczny. Świadczy o tym fakt, że stężenie LL-37 w plwocinie pobranej od rolników zawodowo narażonych na pył organiczny było znamiennie wyższe niż u mieszkańców miasta;
- Ponadto, wyniki badań eksperymentalnych wskazują na użyteczność zaprojektowanego, skonstruowanego, zwalidowanego i użytego zestawu do inhalacji małych zwierząt i opartego na tym zestawie modelu zwierzęcego do badań nad wpływem wieku na odpowiedź na narażenie na pył organiczny oraz na związane z tym narażeniem patologie płuc.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań, peptyd LL-37/CRAMP oraz wybrane elementy odporności wrodzonej mogą być potencjalnymi celami w diagnostyce i leczeniu POChP i pozostałych omawianych wyżej patologii płuc. Ponadto, nowy model doświadczalnej ekspozycji myszy na potencjalnie chorobotwórcze bioaerozole wykazał swoją przydatność i może być zastosowany w przyszłych badaniach nad płucnymi patologiami wywołanymi przez pyły organiczne.

Podsumowując tę część mogę stwierdzić, że przedstawiony do oceny cykl publikacji całkowicie spełnia kryteria określone w ustawie i może być podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego.

Ocena pozostałego dorobku naukowego.

Od początku kariery zawodowej dr n. med. Marcin Golec realizował zainteresowania naukowe poświęcone etiopatogenezie chorób dolnych dróg oddechowych, w szczególności związanych z pyłami organicznymi.

Dorobek naukowy Kandydata, poza ocenionym wyżej cyklem publikacji początkowo poświęcony był następstwom przewlekłego narażenia zawodowego na pył z ziół. Ten temat był realizowany w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie, gdzie Pan Marcin Golec został współtwórcą i kierownikiem Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych w zakresie płuc.

W zakresie tej części pracy naukowo-badawczej Pan dr Marcin Golec stwierdził i udokumentował na postawie wyników oraz opracował następujące wnioski:

- Przewlekłe narażenie na pył z ziół może powodować objawy związane z pracą oraz obniżenie wartości parametrów funkcji płuc, co może prowadzić do uznania pracę w narażeniu na pył z ziół do chorób zawodowych;
- Istnieje potrzeba wprowadzenia środków profilaktycznych w przypadku osób zawodowo narażonych na pył z ziół;
- Duża częstość dodatnich reakcji alergicznych na środowiskowe antygeny drobnoustrojowe u osób uprawiających lub przetwarzających zioła sugeruje potencjalną role tych czynników w patogenezie zaburzeń zdrowotnych spowodowanych przez pył z ziół;
- Wyjątkowo wysoka częstość dodatnich reakcji alergicznych na Pantoea agglomerans u osób zawodowo narażonych na pył z ziół potwierdza znaczenie tej Gram-ujemnej bakterii jako alergenu zawodowego;
- Ryzyko uczulenia wydaje się największe u rolników uprawiających tymianek, wśród których zanotowano najwyższą częstość dodatnich reakcji alergicznych.

Wyniki badań w omawianym obszarze zostały opublikowane w publikacjach, włącznie z następującymi artykułami w czasopismach notowanych w bazie danych Medline:

8. Dutkiewicz J, Krysińska-Traczyk E, Skórska C, Sitkowska J, Prazmo Z, Golec M. Exposure to airborne microorganisms and endotoxin in herb processing plants. Ann Agric Environ Med. 2001;8(2):201-11.
9. Dutkiewicz J, Skórska C, Milanowski J, Mackiewicz B, Krysińska-Traczyk E, Dutkiewicz E, Matuszyk A, Sitkowska J, Golec M. Response of herb processing

workers to work-related airborne allergens. Ann Agric Environ Med. 2001;8(2):275-83.

10. Skórska C, Mackiewicz B, Góra A, Golec M, Dutkiewicz J. Health effects of inhalation exposure to organic dust in hops farmers. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2003;58(1):459-65.
11. Golec M, Skórska C, Mackiewicz B, Dutkiewicz J. Health effects of exposure to thyme dust in a group of thyme growing farmers. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2003;58(1):195-203.
12. Golec M, Skórska C, Mackiewicz B, Dutkiewicz J. Immunologic reactivity to work-related airborne allergens in people occupationally exposed to dust from herbs. Ann Agric Environ Med. 2004;11(1):121-7.
13. Golec M, Skórska C, Mackiewicz B, Góra A, Dutkiewicz J. Respiratory effects of exposure to dust from herbs. Ann Agric Environ Med. 2005;12(1):5-10.
14. Golec M. The effects of long-term occupational exposure to dust from herbs. Int Arch Occup Environ Health. 2006 Feb;79(2):169-75.
15. Skórska C, Mackiewicz B, Golec M, Cholewa G, Chmielowiec-Korzeniowska A, Dutkiewicz J. Health effects of exposure to organic dust in workers of a modern hatchery. Ann Agric Environ Med. 2007;14(2):341-5.

W dalszym etapie dr n. med. Marcin Golec zogniskował zainteresowania naukowe na roli pyłów organicznych w patofizjologii chorób fibroproliferacyjnych płuc i zaburzeniach naprawy tkankowej. W następstwie przeprowadzonych badań i analiz wyników dr n. med. Marcin Golec udokumentował, że:

- eksperymentalne narażenie na ekstrakt Pantoea agglomerans, Gram ujemnej bakterii powszechnie występującej w przyrodzie, szczególnie w pyłach ze zboża, ziół lub lnu, będącej zarazem potwierdzonym czynnikiem powodującym u ludzi alergiczne, zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP, HP, hypersensitivity pneumonitis), indukuje przemianę nabłonkowo-mezenchymalną (epithelial-mesenchymal transition, EMT) zarówno w ludzkich komórkach nabłonka płuc jak i w tkance płuc myszy;
- inhalacje ekstraktem P. agglomerans wywołują u myszy zmiany typowe dla AZPP (HP). Kolejne, następujące po sobie, stadia choroby (ostre, podostre, przewlekle) są uzyskiwane przez regulowanie czasu ekspozycji.
- ponadto stwierdził zależność między wiekiem zwierząt a charakterem obserwowanych zmian pod postacią ekspresji cytokin a intensywnością reakcji oraz natężeniem włóknienia tkanki płuc.
- wielokrotne inhalacje ekstraktem Aspergillus fumigatus, grzyba powodującego u ludzi alergię i zakażenie płuc, wywołuje u myszy przewlekłe zapalenie płuc, charakteryzujące się znaczącym wzrostem stężenia prozapalnych cytokin (IL 1, IL6, IL 10). Odpowiedź ta jest też jest zależna od wieki i jest bardziej nasilona u starych osobników.

Wyniki badań w omawianym obszarze zostały opublikowane w kilku publikacjach, włącznie z następującymi artykułami w czasopismach notowanych w bazie danych Medline:

16. Lemieszek M, Chilosi M, Golec M, Skórska C, Huaux F, Yakoub Y, Pastena C, Daniele I, Cholewa G, Sitkowska J, Lisowska W, Zwoliński J, Milanowski J, Mackiewicz B, Góra A, Dutkiewicz J. Mouse model of hypersensitivity pneumonitis after inhalation exposure to different microbial antigens associated with organic dusts. Ann Agric Environ Med. 2011;18(1):159-68.
17. Ziesche R, Golec M, Samaha E. The RESOLVE concept: approaching pathophysiology of fibroproliferative disease in aged individuals Biogerontology. 2013 Dec;14(6):679-85.
18. Lemieszek MK, Dutkiewicz J, Golec M, Chilosi M, Skórska C, Huaux F, Pastena C, Pedica F, Sitkowska J, Lisowska W, Cholewa G, Zwoliński J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Ziesche R, Milanowski J. Age influence on hypersensitivity pneumonitis induced in mice by exposure to Pantoea agglomerans. Ann Agric Environ Med. 2013;22(1):69-75.
19. Lemieszek MK, Chilosi M, Golec M, Skórska C, Dinnyes A, Mashayekhi K, Vierlinger K, Huaux F, Wielscher M, Hofner M, Yakoub Y, Pastena C, Daniele I, Cholewa G, Sitkowska J, Lisowska W, Zwoliński J, Milanowski J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Ziesche R, Dutkiewicz J. Age influence on hypersensitivity pneumonitis induced in mice by exposure to Pantoea agglomerans. Inhal Toxicol. 2013 Sep;25(11):640-50.
20. Lemieszek MK, Dutkiewicz J, Golec M, Chilosi M, Skórska C, Huaux F, Pastena C, Pedica F, Sitkowska J, Lisowska W, Cholewa G, Zwoliński J, Mackiewicz B, Góra-Florek A, Ziesche R, Milanowski J. Age influence on mice lung tissue response to Aspergillus fumigatus chronic exposure. Ann Agric Environ Med. 2015;22(1):69-75.

Z kolei na będąc pracownikiem Instytutu Zdrowia Publicznego w Uniwersytecie Jagiellońskim, Collegium Medicum w Krakowie Kandydat zajął się analizą naprawy tkankowej chorób fibroproliferacyjnych jako wyzwania dla zdrowia publicznego starzejących się populacji ze szczególnym uwzględnieniem włóknienia płuc. Zagadnienie to przedstawił w publikacji:

21. Golec M, Władysiuk-Blicharz M, Spiewak R. Interstitial lung diseases--problem of ageing societies. Pol Merkur Lekarski. 2007 Oct;23(136):288-90.

W trakcie pobytu w Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu, Habilitant brał udział w badaniach nad transkrypcją wybranych genów w próbkach tkanki płucnej pobranych od pacjentów z włóknieniem płuc. Wyniki badań zostały zaprezentowane w czasie kongresu American College of Chest Physicians, zaś praca została nagrodzona Nagrodą dla Młodego Naukowca (z 1-szą lokatą: Winner) przyznaną przez Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians), Salt Lake City, USA, 2006 oraz publikacją Golec et al. w czasopiśmie Respiration w 2008 roku.

22. Golec M, Lambers C, Hofbauer E, Geleff S, Bankier A, Czerny M, Ziesche R. Assessment of gene transcription demonstrates connection with the clinical course of idiopathic interstitial pneumonia. Respiration. 2008;76(3):261-9.

Poza tym dr n. med. Marcin Golec uczestniczył w Austrii we wstępnej fazie realizacji projektu "Influence of inert dusts on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease" finansowanego przez AUVA (Allgemeine Unfallversicherungsanstalt).

W trakcie pobytu w Instytucie Pasteura w Paryżu, brał udział w realizacji projektu pt. "Unravelling Mycobacterium tuberculosis pathogenicity - mycobacterial genetic factors influencing the acquisition of mufti drug resistances in M. tuberculosis" badając rolę mechanizmów genetycznych w nabywaniu wielo-lekoopomości przez prątki gruźlicy. Wyniki badań zostały o publikowane.

23. Dos Vultos T, Mestre O, Rauzier J, Golec M, Rastogi N, Rasolofo V, Tonjum T, Sola C, Matic I, Gicquel B. Evolution and diversity of clonal bacteria: the paradigm of Mycobacterium tuberculosis w czasopiśmie PLoS ONE Feb 6;3 w 2008 roku.

Podkreślić należy, że w większości publikacji Habilitant był pierwszym autorem. Sumaryczna wartość IF wynosi 48,367, zaś punktów MNiSW wynosi 759, z czego na tzw. dzieło przypada 10,901 IF i 135 punktów MNiSW. Indeks Hirscha wynosi 14.

W kontekście oceny dorobku naukowego Habilitanta warto też dodać, że dr n. med. Marcin Golec aktywnie uczestniczył w wielu konferencjach i seminariach naukowych, z których większość miała charakter międzynarodowy.

9 Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych, popularyzujących naukę oraz z zakresu współpracy Kandydata z podmiotami otoczenia zewnętrznego

Przedstawiona dokumentacja jednoznacznie dowodzi, że dr n. med. Marcin Golec jest doświadczonym dydaktykiem.

W 2001 roku dr n. med. Marcin Golec ukończył Studium Doskonalenia Dydaktyczno-pedagogicznego nauczycieli akademickich w Lublinie. Nabyte umiejętności dydaktyczne wprowadzał w życie, pracując w latach 2006 - 2007 w Uniwersytecie Jagiellońskim, Collegium Medicum, na Wydziale Nauk o Zdrowiu, Instytutu Zdrowia Publicznego, w Zakładzie Promocji Zdrowia.

Dr n. med. Marcin Golec był także wykładowcą w kształceniu podyplomowym prowadząc wykłady dotyczące zagadnień pulmonologicznych oraz chorób związanych z pracą zawodową rolników, a także chorób związanych z wiekiem. Część z tych problemów przedstawia na forum międzynarodowym w języku angielskim.

Był opiekunem prac magisterskich: Darii Mielczarek: "Zachowania pro- i anty-zdrowotne nauczycieli a transformacja ustrojowa"; oraz Małgorzaty Opioła „Zachowania zdrowotne nauczycieli i studentów kierunków pedagogicznych". Według mojej oceny, zarówno aktywność dydaktyczną jak i naukową Habilitanta cechuje znaczny zakres umiędzynarodowienia.

Był kierownikiem modułu edukacyjnego na Europejskich Studiach Zdrowia Publicznego (European Public Health Master: https://www.europubhealth.org/), gdzie prowadził wykłady w języku angielskim, współfinansowane przez UE.

Aktywnie uczestniczył w Workshopie First International NetWoRM Meeting w dniach 17 - 19.10.2003 pt. Developing Sustainable E-Learning Concepts for Occupational Medicine", w Heidelbergu. Zaprezentował tam wykład "Perspectives of e-learning of occupational medicine in Poland - proposal of implementing NetWoRM Project". Spotkanie było organizowane przez Institute and Outpatient Glinic for Occupational and Environmetal Medicine, Lugwigs -Maximilians University, Munich.

W latach 2004 - 2006 - kierował polską częścią projektu UE NetWoRM "Net based project on work related medicine" (116470-CP-1-2004-1-DE-MINERVA-M), finansowanego przez program Minerva/Sokrates UE. Był także koordynatorem projektu w Uniwersytecie Ludwika-Maksymiliana w Monachium.

Dr n. med. Marcin Golec stworzył komputerowy moduł edukacyjny dotyczący alergicznego, zewnątrzpochodnego zapalenia pęcherzyków płucnych.

W zakresie umiejętności organizacyjnych wykazał się utworzeniem Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych, w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie i został jej pierwszym kierownikiem. W latach 2008 - 2009 został współtwórcą i głównym wykonawcą/ polskiej części projektu EU FP7 Large Scale Collaborative Project / Large-scale integrating project HEAL TH-2007-2.2.2-2, Proposal ref. no.: FP7 -202047: Resolve Chronic Inflammation and Achieve Healthy Ageing by Understanding Nonregenerative Repair. Acronym: RESOLVE. Budżet projektu był olbrzymi i wynosił 10,5 mln Euro.

Kandydat został też Kierownikiem projektu badawczego Min. Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP Nr N402 056 32/1659 pt.,,Rola peptydu LL-37 w patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc".

Dr n. medycznych Marcin Golec jest też autorem wielu publikacji popularyzujących naukę czy też lekarskich czasopism zawodowych:

- Golec M, Soluch S: Kompleksowe Zarządzanie Jakością w Służbie Zdrowia. Klio Publishers, Warszawa 2002.
- Golec M, Łukasiewicz M: Jadłowstręt psychiczny (Anorexia nervosa) - aktualny stan wiedzy (Anorexia nervosa - current status of knowledge). Medicus 2000, 10, 13-14.
- Golec M: Kontraktowe organizacje badawcze (Contract Research Organisations). Medicus 2000, 11, 18-19.

- Golec M: Kasy chorych w Kostaryce (Healthcare insurance system in Costa Rica). Medicus 2001, 4, 21.

Ponadto znacząca część prac Kandydata jest napisana w języku angielskim i jest opublikowana w czasopismach międzynarodowych. Wspomniane przejawy aktywności umożliwiły Habilitantowi przedstawianie rezultatów swoich badań naukowych na forum międzynarodowym, co podobnie jak udział w konferencjach międzynarodowych (10), służy rozpropagowaniu nauki na arenie międzynarodowej. Na bardzo ważnym Kongresie American College of Chest Physicians, Salt Lake City, w USA (2006 rok) otrzymał niezwykle prestiżową nagrodę, przyznaną przez Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians) zajmując pierwsze miejsce w konkursie młodych naukowców.

O umiejętnościach nawiązywania współpracy z podmiotami otoczenia zewnętrznego Kandydata świadczy Jego udział w realizacji wielu grantów europejskich, gdzie pełnił też funkcję koordynatora.

10. **Ocena uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach** prac zespołów:

Habilitant był kierownikiem polskiej części projektu (Principal Investigator) (2008 - 2009), EU FP 7th Large-scale Collaborative Project RESOLVE: "Resolve Chronic Inflammation and Achieve Healthy Ageing by Understanding Non-regenerative Repair" (Nr ref. 202047, konkurs: HEALTH-2007-2.2.2-2, instytucja koordynujaca: Uniwesytet Medyczny w Wiedniu), jak również był kierownikiem projektu badawczego Min. Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP Nr N402 056 32/1659, pt. „Rola peptydu LL-37 w patogenezie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc".

Dr n. med. Marcin Golec był także wykonawcą i uczestnikiem zespołu badawczego, Projekt KBN nr.: 3 PO5D 081 24: „Zawodowe narażenie na pył z ziół w rolnictwie". Kolejnym projektem realizowanym przez Marcina Golca był Projekt KBN nr.: 4 P05D 022 14: "Odpowiedź układu odpornościowego u rolników narażonych na alergeny obecne w środowisku pracy w rolnictwie". Habilitant był także stypendystą EU Marie Curie w Instytucie Pasteura w Paryżu, w Zakładzie Genetyki Mykobakterii, gdzie pracował naukowo nad projektem "Unravelling Mycobacterium tuberculosis pathogenicity - mycobacterial genetic factors influencing the acquisition of multi drug resistances in M. tuberculosis".

11. **Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.**

Od 01.10.1999 roku habilitant został członkiem International Health Economic Association, zaś od 03.11.2017 należy do Towarzystwa „Health Information and Management Systems Society (HIMSS)" będąc członkiem grupy lekarskiej towarzystwa (HIMSS Physician Community Group).

12. **Ocena osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych i wdrożeniowych**

Dr n. med. Marcin Golec zaprojektował, skonstruował i dokonał walidacji zestawu (komora) do inhalacji, umożliwiający naturalną ekspozycję myszy drogą inhalacji określonych ilościowo dawek alergenów drobnoustrojowych, uprzednio zawieszonych w roztworze soli fizjologicznej a następnie rozpylonych w formie aerozolu przez atomizer ultradźwiękowy. Metoda ta zapewnia również penetrację alergenu do dolnych odcinków układu oddechowego myszy, włącznie z oskrzelikami i pęcherzykami płucnymi. Urządzenie zostało opatentowane w 2011 roku przez Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Prawo Ochronne 65317 wzór użytkowy pt. Komora inhalacyjna.

Habilitant ma też na swoim koncie utworzenie i upublicznienie dokonania ontologicznego: Ontologia alergicznego zewnątrz-pochodnego zapalenia pęcherzyków płucnych, stworzona w języku OWL, opublikowana w portalu the National Centre for Biomedical Ontology, USA.

Reasumując, po analizie dotychczasowego dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej, oraz po dokonanej ocenie osiągnięcia naukowego Habilitanta stwierdzam, że odpowiadają one w pełni wymogom uzyskania stopnia doktora habilitowanego określonym w **art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z zm).** W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego o dopuszczenie **dr n. med.** Marcina **Golca** do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Elżbieta Czkwianianc

Prof. dr hab. med. Elżbieta Czkwianianc

prof.dr hab.med.Elżbieta Czkwianianc
lekarz pediatra, gastroenterolog
gastroenterolog dzieci
3176635