

Dr n. med. Jacek Czepiel
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Uniwersytet Jagiellońskim Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Sniadeckich 5 , 31-501 Kraków, Polska

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Jacek Czepiel

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej:

- dyplom lekarza medycyny: Uniwersytet Jagielloński, Wydział Lekarski, Kraków, 27.07.1999, Nr 1793/138/99
- dyplom specjalisty chorób wewnętrznych uzyskany 23.11.2007 roku, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź, Nr 0705/2007.2/420
- dyplom specjalisty chorób zakaźnych uzyskany 08.04.2011 roku, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź, Nr 0706/2011.1/10
- stopień doktora nauk medycznych: nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wydział Lekarski, 15.06.2007 rok, Kraków, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „*Gospodarka wapniowo-fosforanowa u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C*”

3. Informacje dotyczące dotychczasowego zatrudnienia w jednostkach naukowych:

- od 01.10.2002 roku do chwili obecnej: zatrudnienie w Klinice Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum. Od 01.10.2002 roku do 30.09.2008 roku jako asystent, następnie od 01.10.2008 do chwili obecnej jako adiunkt (aktualnie od 2016 roku Klinika Chorób Zakaźnych zmieniła nazwę na Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych w obrębie tej samej Katedry)

4. *Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):*

a) **tytuł osiągnięcia naukowego**

- Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest część pracy zbiorowej – cykl jednotematycznych publikacji pod tytułem „**Zakażenie *Clostridium difficile*: analiza epidemiologiczna oraz ocena roli czynników osoczowych i właściwości fizykochemicznych błon komórkowych erytrocytów w patogenezie tej infekcji**”. Opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem w naukę dotyczącym zbadania patogenezы zakażenia *Clostridium difficile*, szczególnie w aspekcie zmian osoczowych i błony komórkowej erytrocytów, a także analiza epidemiologiczna tego zakażenia w Polsce.

b) *autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa*

1. **Czepiel Jacek**, Biesiada Grażyna, Perucki William, Mach Tomasz: *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. Przegląd Gastroenterologiczny. 2014; 9: 125-129.
Punkty MNiSW: 15.
2. **Czepiel Jacek**, Kędzińska Jolanta, Biesiada Grażyna, Birczyńska Malwina, Perucki William, Nowak Piotr, Garlicki Aleksander: *Epidemiology of Clostridium difficile* Infection: Results of a Hospital-Based Study in Krakow, Poland. *Epidemiology & Infection*. 2015; 143: 3235-3243.
Impact Factor: 2,535. Punkty MNiSW: 30.
3. **Czepiel Jacek**, Biesiada Grażyna, Brzozowski Tomasz, Ptak-Belowska Agata, Perucki William, Birczyńska Malwina, Jurczyszyn Artur, Strzałka Małgorzata, Targosz Aneta, Garlicki Aleksander: The role of local and systemic cytokines in patients infected with *Clostridium difficile*. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014; 65: 695-703.
Impact Factor 2,386. Punkty MNiSW: 25.

4. **Czepiel Jacek**, Kozicki Mateusz, Panasiuk Paweł, Birczyńska Malwina, Garlicki Aleksander, Weselucha-Birczyńska Aleksandra: *Clostridium difficile* the hospital plague. *Analyst.* 2015; 140; 2513 - 2522.
Impact Factor: 4,107. Punkty MNiSW: 40.
5. **Czepiel Jacek**, Jurczyszyn Artur, Biesiada Grażyna, Sobczyk-Krupiarz Iwona, Jałowiecka Izabela, Świstek Magdalena, Perucki William, Teległów Aneta, Marchewka Jakub, Dąbrowski Zbigniew, Mach Tomasz, Garlicki Aleksander: Rheological properties of erythrocytes in patients infected with *Clostridium difficile*. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2014; 68: 1397-1405.
Impact Factor: 0,573. Punkty MNiSW: 15.
6. **Czepiel Jacek**, Joanna Gdula-Argasińska, Aleksander Garlicki. n-3 and n-6 fatty acid changes in the erythrocyte membranes of patients with *Clostridium difficile* infection. *Folia Biologica (Kraków)*. 2016; 64: 3-10.
Impact Factor: 0,832. Punkty MNISW: 20.

c) *omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.*

Publikacja nr 1.

Zakażenie *Clostridium difficile*, ze szczególnym omówieniem grupy pacjentów chorujących na nieswoiste zapalenia jelit - praca przeglądowa

Czepiel Jacek, Biesiada Grażyna, Perucki William, Mach Tomasz: *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014; 9: 125-129.
Punkty MNiSW: 15.

Zakażenie *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* infection, CDI) stało się w ostatnich 20 latach jednym z najistotniejszych zakażeń szpitalnych. W okresie tym zaobserwowano wzrost zarówno częstości CDI, jak i zachorowań o ciężkim przebiegu, a także wyższą śmiertelność. Bakteria *Clostridium difficile* (Cl. diff.) jest Gram dodatnią, beztlenową laseczką, wytwarzającą spory, należy do flory jelitowej u około 1-15 % zdrowych osób dorosłych. Cl. diff. zostało po raz pierwszy wyizolowane w 1935 roku, ze względu na trudności w jego hodowli patogen nazwano *Bacillus difficilis*. W latach siedemdziesiątych

dwudziestego wieku nazwę tą zmieniono na "*Clostridium difficile*". Przez lata *Cl. diff.* uważano za przejściową florę niemowląt i nie wiązano tego patogenu z procesem chorobowym u człowieka, brak zainteresowania *Cl. diff.* sprawił, iż wiedza o tym patogenie była przez długi okres bardzo niewielka. Wraz ze wzrastającą częstością terapii antybiotykami, zauważono wzrost występowania biegunek związanych z ich stosowaniem. Właśnie w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku po raz pierwszy powiązано wystąpienie błon rzekomych w jelicie grubym ze stosowaniem antybiotyku klindamycyny. W kolejnych latach *Cl. diff.* zostało dobrze poznane, jednakże CDI było traktowane jako rzadkie, łatwo leczone się, schorzenie. Jednakże, jak już wspomniano wcześniej, w ostatnich 2 dekadach CDI stało się istotnym, globalnym problemem służby zdrowia. *Cl. diff.* powszechnie występuje w otoczeniu człowieka, a także w przewodzie pokarmowym większości ssaków. Do głównych czynników ryzyka rozwoju CDI należą starszy wiek, uprzednia antybiotykoterapia i/lub hospitalizacja. Obraz kliniczny CDI jest zróżnicowany, od możliwości wystąpienia bezobjawowego nosicielstwa, poprzez różnie nasiloną biegunkę, aż po najcięższe, zagrażające życiu postaci. Typowo w toku CDI występuje wodnista biegunka, często z domieszką śluzu, ból brzucha, gorączka, nudności, wymioty, osłabienie i brak apetytu. Śmiertelność w toku CDI waha się od około 2 do 30 % i jest jeszcze wyższa w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT). Najwyższą śmiertelność obserwuje się w grupie starszych osób z licznymi schorzeniami dodatkowymi. Powszechnie akceptowany jest pogląd, iż patogenezą CDI jest wieloczynnikowa, zależna od produkowanych przez patogen czynników zjadliwości, zaburzeń flory jelitowej i odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza. Czynnikiem zjadliwości *Cl. diff.* są wytwarzane przez drobnoustroj toksyny oraz enzymy, takie jak kolagenaza, hialuronidaza, chondroityno-sulfataza, które niszczą cytoszkielet nabłonka jelita. Najważniejszymi czynnikami zjadliwości bakterii są toksyna A (TcdA) i toksyna B (TcdB), trzecia toksyna, nazwana binarną, jest wytwarzana przez niektóre szczepy, ale jej rola w patogenezie CDI jest wciąż niejasna. Toksyny *Cl. diff.* doprowadzają do zmian strukturalnych enterocytów, w wyniku czego dochodzi do ich złuszczenia, odsłaniania głębszych warstw śluzówki jelita i odpowiedzi układu immunologicznego. W patogenezie CDI odgrywają też role cytokiny, głównie interleukina 8 (IL-8), a także interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor α* , TNF- α), interferon γ (IFN- γ), leukotrien B4 (LTB4).

Pierwsza publikacja skupia się na pacjentach z nieswoistymi zapaleniami jelit (NZJ). Pacjenci z NZJ stanowią szczególnie narażoną grupę, w której częstotliwość CDI jest wyższa, a przebieg infekcji cięższy niż w ogólnej populacji, z wyższym odsetkiem powikłań oraz

zgonów. CDI jest częstsze zarówno wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (wzjg), jak i chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC) w stosunku do populacji ogólnej. Ryzyko choroby jest wyższe u dorosłych z wzjg niż z chLC, różnic takich nie obserwowano u dzieci. U pacjentów z NZJ występują te same czynniki rozwoju CDI co w generalnej populacji, dodatkowo jednak samo NZJ jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla rozwinięcia się CDI, istnieje około 3 krotnie wyższe ryzyko niż dla pacjentów bez NZJ. Częstość występowania CDI u chorych z NZJ zależy od zajętego odcinka przewodu pokarmowego oraz nasilenia schorzenia. Częstsze w NZJ jest występowanie postaci CDI o nietypowym obrazie. Ponadto w badaniu endoskopowym bardzo często nie stwierdza się występowania błon rzekomych. CDI u chorych z NZJ cechuje cięższy przebieg choroby i wyższa śmiertelność w porównaniu do osób populacji ogólnej. Najczęściej zmiany zapalne dotyczą jelita grubego, ale mogą obejmować jelito cienkie, w tym też u pacjentów po kolektomii oraz u chorych z zapaleniem zbiornika (*pouchitis*). CDI może naśladować swoim obrazem klinicznym zaostrzenie NZJ, stąd u każdego chorego z zaostrzeniem NZJ współistniejące CDI powinno być potwierdzone lub wykluczone. Leczenie pacjentów z CDI i NZJ jest podobne do leczenia CDI w ogólnej populacji, jakkolwiek biorąc pod uwagę cięższy przebieg CDI u pacjentów z NZJ oraz większe ryzyko powikłań, wielu autorów zaleca stosowanie wankomycyny jako leku pierwszego rzutu w grupie pacjentów hospitalizowanych. Jak do tej pory brak jest jednoznacznych danych co do leczenia immunomodulującego pacjentów z NZJ i CDI.

Publikacja nr 2

Zakażenie *Clostridium difficile* - analiza epidemiologiczna

Czepiel Jacek, Kędziarska Jolanta, Biesiada Grażyna, Birczyńska Malwina, Perucki William, Nowak Piotr, Garlicki Aleksander: Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection: Results of a Hospital-Based Study in Krakow, Poland. *Epidemiology & Infection*. 2015; 143: 3235-3243.
Impact Factor: 2,535. Punkty MNiSW: 30.

W trakcie mojej 16 letniej pracy lekarza obserwowałem zmiany dokonujące się w epidemiologii CDI. Celem tego badania była analiza epidemiologiczna zachorowań pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, jednym z największych szpitali w Polsce, z roczną liczbą hospitalizacji na poziomie około 75

tysięcy. Badanie retrospektywne zostało przeprowadzone w oparciu o analizę danych pacjentów hospitalizowanych w latach 2008-2014, objęło 1009 osób, co czyni to badanie największą analizą epidemiologiczną dotyczącą CDI w Polsce i jedną z największych w Europie.

Wyniki badania:

W analizowanym okresie 78 % (n=790) osób zachorowało tylko 1 raz, natomiast 22 % osób (n=219) chorowało więcej niż 1 raz. Częstość zakażeń od roku 2008 rosła wyraźnie, osiągając szczyt w roku 2012 (6,5-krotny wzrost w stosunku do roku 2008), a następnie obniżyła się i ustabilizowała się na podobnym poziomie w latach 2013 i 2014. Częstość występowania CDI wynosiła 2,87/1000 hospitalizacji dla wszystkich pacjentów, 4,04/1000 hospitalizacji dla oddziałów niezabiegowych, 0,59/1000 dla oddziałów zabiegowych i 24,4/1000 dla pacjentów hospitalizowanych w OIT. Średni wiek pacjentów z CDI wynosił 63,1 lata. W grupie osób chorujących jeden raz było 408 kobiet i 382 mężczyzn (średnia wieku 63,2 i 60,5 lat, odpowiednio), podczas gdy w grupie osób chorujących więcej niż jeden raz było 119 kobiet i 100 mężczyzn (średnia wieku 65,2 i 63,6 lat, odpowiednio). Większość pacjentów było > 65 roku życia, jednakże ta przewaga była nieznaczna, 47 % pacjentów z CDI (n = 474) było w wieku <65 roku życia, co przypomina nam, iż nie możemy zapominać o możliwości wystąpienia zakażenia w tej grupie wiekowej. Celem badania była również analiza częstości CDI w zależności od rodzaju oddziału szpitalnego (zabiegowy czy niezabiegowy). Problem CDI dotyczy niemal wszystkich oddziałów szpitalnych, jednakże wykazano dużą przewagę zachorowań w oddziałach niezabiegowych (88 % w porównaniu do 12 %). Badanie potwierdziło zależność wieku i śmiertelności dla zakażenia *Cl. diff.* W grupie osób, które zmarły, pacjenci > 65 roku życia stanowili 78,9 %. Średni wiek pacjentów, którzy zmarli był wyższy niż średni wiek całej analizowanej grupy (p<0,01). Śmiertelność CM (*crude mortality*) wynosiła 12,9% dla oddziałów niezabiegowych, 5,6% dla zabiegowych oraz 27,7% dla OIT. Średni czas pomiędzy potwierdzeniem zakażenia a zgonem wynosił 5,1 dnia. Warto podkreślić, iż odsetek zgonów był wyraźnie wyższy w grupie chorujących 1 raz w porównaniu do chorujących więcej niż 1 raz, niezależnie czy oceniano zgony w ciągu 14 dni (18,9 w porównaniu do 5,1 %; odpowiednio) czy 30 dni (24 w porównaniu do 7,7 %; odpowiednio).

Wnioski:

1. Pomiedzy latami 2008 a 2012 stwierdzono 6,5-krotny wzrost częstości CDI.

2. Oddziały niezabiegowe stanowią wyraźnie wyższe ryzyko rozwinięcia CDI niż oddziały zabiegowe.
3. Wiek jest czynnikiem ryzyka zgonu w CDI.
4. W sytuacji zgonu, dochodzi do niego w krótkim czasie po potwierdzeniu zakażenia.
5. Pierwszy epizod CDI stanowi dużo wyższe ryzyko zgonu niż kolejne epizody.

Publikacja nr 3

Zakażenie *Clostridium difficile* - udział czynników osoczowych w jego patogenezie

Czepiel Jacek, Biesiada Grażyna, Brzozowski Tomasz, Ptak-Belowska Agata, Perucki William, Birczyńska Malwina, Jurczyszyn Artur, Strzałka Małgorzata, Targosz Aneta, Garlicki Aleksander: The role of local and systemic cytokines in patients infected with *Clostridium difficile*. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014; 65: 695-703.
Impact Factor 2,386. Punkty MNiSW: 25.

Celem badania była ocena, *in vivo*, zachowania się cytokin w osoczu i ich zależność od parametrów zapalnych, biochemicznych i klinicznych przebiegu zakażenia *Cl. diff.*

Odpowiedź immunologiczna w toku CDI pozostaje w dużym stopniu niezbadana. Do wzrostu produkcji cytokin przez komórki epitelium dochodzi już po kilku godzinach od intoksykacji, a za główny mediator tego procesu uznawana jest IL-8, która promuje chemotaksję neutrofilów do miejsca infekcji. Ta infiltracja neutrofilowa jest jednym z podstawowych elementów rozwoju objawów CDI i uważa się, że neutrofile odgrywają główną rolę w patogenezie choroby. Miejscowy proces zapalny odsłania głębsze warstwy błony śluzowej, co ułatwia wpływ toksyn na komórki układu immunologicznego, nasilając reakcję zapalną i wzmagając transport płynów do światła jelita. Neutrofile nasilają odpowiedź zapalną co prowadzi do nasilenia szkód gospodarza. Początkowo badania dotyczące odpowiedzi immunologicznej w toku CDI dotyczyły głównie modeli zwierzęcych oraz *in vitro*. Poza IL-8 w patogenezie CDI wykazano istotną rolę IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ oraz LTB₄. Prostaglandyna E₂ (PGE₂) jest silnym stymulatorem wydzielania do światła jelita chlorków i płynu podczas infekcji bakteryjnych. Stężenie PGE₂ jest podniesione w wydzielinach jelitowych zarówno w zwierzęcych modelach bakteryjnej biegunki, jak i u ludzi z ostrą infekcją bakteryjną. Mieloperoksydaza (MPO) jest istotnym elementem obrony przeciwdrobnoustrojowej gospodarza, jej niedobór wykazały wzrost ryzyka zachorowań i

częstości zgonów z powodu infekcji. Stężenie MPO w toku CDI było oceniane w kilku badaniach *in vitro*, w których wykazano, iż ekspresja MPO w jelicie grubym wzrasta u myszy zakażonych *Cl. diff.*

Wyniki badania:

W niniejszym badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost stężenia cytokin w grupie pacjentów z CDI w stosunku do grupy kontrolnej: IL-1 β (4,7 vs 3,6 pg/ml; p=0,02), IL-6 (21,0 vs 0,04 pg/ml; p,<0,001), IL-10 (8,5 vs 0,5 pg/ml; p<0,001), TNF- α (7,1 vs 0,09 pg/ml; p<0,001). Stężenie PGE₂ w grupie pacjentów z CDI było wyższe niż u zdrowych osób (2036,7 vs 1492,0 pg/ml; p=0,001) oraz wykazano jego odwrotną korelację ze stężeniem IL-1 β . Prostaglandyny, zwłaszcza grupy E, są ważnym elementem procesu zapalnego, w związku z ich prozapalnymi właściwościami. Jednakże wiele badań wykazało, iż w pewnych okolicznościach prostaglandyny z grupy E mogą cechować się anty-zapalnymi właściwościami. Uważa się, iż te różne efekty zależą od interakcji z innymi komórkami, stężeniem samych prostaglandyn, zróżnicowaniem receptorów na komórkach docelowych, a prawdopodobnie koincydencji wszystkich wyżej wymienionych elementów oraz innych, jeszcze niepoznanych. W badaniu wykazano, iż stężenie MPO w osoczu było znacząco wyższe w grupie pacjentów z CDI niż w grupie kontrolnej (1056,0 w stosunku do 498,0 pg/ml; p<0,001) i korelowało z TNF- α , co potwierdza rolę MPO w układowej reakcji zapalnej. Powszechnie wiadomo, iż do parametrów złego rokowania w toku CDI należą wysoka liczba leukocytów, wysokie stężenie kreatyniny oraz mleczanów w osoczu. W naszym badaniu stwierdzono silną zależność pomiędzy wysokością gorączki z liczbą leukocytów i neutrofilii, również ten parametr wydaje się być kolejnym czynnikiem pozwalającym przewidywać ciężkość przebiegu CDI. Ciekawą zależność wykazano pomiędzy czasem ustępowania gorączki po wprowadzeniu antybiotyku a długością trwania biegunki. Im dłużej trwała biegunka przed włączeniem leczenia tym szybciej ustępowała gorączka. Potwierdza to wspomniane już powyżej moje własne obserwacje, iż szczególnie ciężko chorują osoby, u których do bardzo wysokiej gorączki oraz nasilonej biegunki dochodzi gwałtownie, natomiast spotykamy osoby które chorują nawet kilka tygodni przed postawieniem rozpoznania CDI i u tych osób manifestacja nasilenia procesu zapalnego jest zaskakująco niska, a reakcja na leczenie natychmiastowa, najpewniej wynika to z ich statusu immunologicznego i osobniczej zmienności produkcji cytokin w odpowiedzi na bodziec zapalny, taka nadmierna produkcja warunkuje ciężki przebieg w niektórych schorzeniach infekcyjnych, np. w malarii, czy posocznicy.

W naszym badaniu wykazano również zależność pomiędzy TNF- α i kreatyniną oraz IL-6 a neutrofilami i kreatyniną w związku z tym te dwie cytokiny TNF- α i IL-6 wydają się być istotne w prognozowaniu złego rokowania pacjentów z CDI.

Wnioski:

W toku zakażenia CDI po rozwinięciu się miejscowego procesu zapalnego dochodzi do uogólnionej reakcji zapalnej, czego klinicznym przejawem jest gorączka, a laboratoryjnym wysoka leukocytoza, wzrost poziomu neutrofilii i stężenia TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MPO, PGE₂ we krwi. Mimo wiodącej roli IL-8 w miejscowym procesie zapalnym postulujemy, iż TNF- α i IL-6 pełnią kluczowe role w promocji ogólnoustrojowego procesu zapalnego. TNF- α wydaje się być kolejnym istotnym czynnikiem złego rokowania u pacjentów z CDI.

Publikacja nr 4

Patogeneza zakażenia *Clostridium difficile* - analiza zmian erytrocytów

Czepiel Jacek, Kozicki Mateusz, Panasiuk Paweł, Birczyńska Malwina, Garlicki Aleksander, Weselucha-Birczyńska Aleksandra: *Clostridium difficile* the hospital plague. *Analyst.* 2015: 140; 2513 - 2522.
Impact Factor: 4,107. Punkty MNiSW: 40.

Celem kolejnego badania była ocena użyteczności spektroskopii Ramanowskiej w monitorowaniu zmian w erytrocytach człowieka w toku zakażenia *Cl. diff.*

Spektroskopia Ramana wykorzystuje zjawisko rozproszenia promieniowania monochromatycznego przez badaną próbkę we wszystkich kierunkach. Większość fotonów rozproszonych ma tę samą częstość, co promieniowanie padające (jest to tzw. rozproszenie Rayleigha); natomiast niewielka liczba fotonów ulega nieelastycznemu rozproszeniu, wskutek czego ich częstość jest różna od wzbudzającej wiązki (jest to tzw. rozproszenie Ramana). Istotą spektroskopii Ramana jest pomiar nieelastycznie rozproszonych fotonów. Uzyskane informacje mogą być wykorzystane do identyfikacji badanych próbek i ich analizy ilościowej. Dlatego właśnie spektroskopia Ramana pozwala monitorować fizjologiczne i patologiczne zmiany na poziomie molekularnym. Uzyskane widma są bardzo specyficzne i można je zidentyfikować analizując reguły wyboru i właściwości drgających układów molekularnych. Zaletą spektroskopii ramanowskiej jest możliwość obserwacji w tym samym widmie struktur oksy- i deoksyhemu, drgań szkieletu białkowego oraz łańcuchów bocznych.

Wyniki badania:

Widma ramanowskie pojedynczych erytrocytów pacjentów z symptomem CDI wskazują na około 10-ciokrotnie większą ich intensywność na początku leczenia w stosunku do tych po tygodniu leczenia. Poziom intensywności widm ramanowskich można traktować jako wskaźnik stanu zapalnego wewnątrz pojedynczych komórek, który został potwierdzony przez standardowe testy laboratoryjne. Wiele bardzo wzmocnionych pasm przy, np. 1587, 1344, 1249, 1118 and 664 cm^{-1} , pochodzi od symetrycznych drgań pierścieni pirogowych. Zmiany w widmach ramanowskich hemu od początkowego ostrego stanu zapalnego CDI do obrazu po tygodniu leczenia, wskazują na wzrost poziomu utlenowanej hemoglobiny. Stan zapalny zmienia konformację białek co można zaobserwować jako zmiany w pasmach amidowych I, II i III pochodzących od drgań wiązania peptydowego. I tak obserwuje się wyraźne przesunięcie i wzrost intensywności pasma amidu III w położeniu 1249 cm^{-1} oraz charakterystycznego pasma strukturalnego szkieletu białkowego w pozycji 970 cm^{-1} .

Analiza głównych składowych (*Principal Component Analysis* PCA), jedna ze statystycznych metod analizy czynnikowej, została zastosowana do oceny otrzymanych widm ramanowskich i przedstawia wyraźne rozdzielanie danych dla erytrocytów w pierwszym dniu i po tygodniu leczenia. Wykres współrzędnych czynnikowych dla drugiej składowej PC-2 w zakresie 1645-1500 cm^{-1} , oprócz sygnałów od hemu, wskazuje również na zmiany w takich aminokwasach jak Tyr, Trp, Phe. Maksima przy 1623, 1563 i 1550 cm^{-1} dla PC-2 pochodzą od drgań pierścieni. Obserwacje te potwierdzają, że toksyny Cl. diff. indukują cytopatogenność poprzez zmianę białek komórkowych.

Wnioski:

Wyniki analizy głównych składowych PCA przedstawiają wyraźne rozdzielanie danych pomiędzy pierwszym i siódmym dniem hospitalizacji pacjentów CDI. Przebieg choroby dla każdego pacjenta wpływa na wyniki analizy PCA. Struktura hemu w przebiegu od początkowego ostrego stanu CDI w pierwszym dniu hospitalizacji, do siódmego dnia, kiedy obserwowano ustępowanie stanu zapalnego i powrót do stanu równowagi organizmu, wskazuje na wzrost poziomu utlenowania hemoglobiny. Efektem działania toksyn jest zniesienie ograniczeń sterycznych białek w erytrocytach. W związku z tym, jest obserwowane wyraźne wzmocnienie symetrycznych drgań cząsteczek na początku choroby. Drgania pulsacyjne pierścieni pirolowych hemu, całego makrocyklu hemu i wszystkich reszt aminokwasowych są wyraźnie widocznie w widmach ramanowskich. Zakwaszenie środowiska endosomów, powoduje powstawanie porów, przez które toksyczne jednostki

glukozylotransferazy (GTD) są aktywowane do działania, zmieniając lokalne środowisko, skutkiem czego następuje zmiana polaryzowalności wiązań, co na widmie ramanowskim jest obserwowane jako wzmocnienie poszczególnych drgań poszczególnych aminokwasów.

Patogeneza CDI jest złożona i wciąż nie w pełni poznana, nie zawsze potrafimy przewidzieć dlaczego pewne osoby z grupy pacjentów o zbliżonej charakterystyce medycznej chorują ciężiej, dlaczego częściej dochodzi do nawrotów choroby. Kolejne dwa badania miały na celu zgłębienie patogenyzy tego zakażenia na poziomie komórkowym, kontynuowałem również badania nad czynnikami osoczowymi w patogenezie CDI.

Publikacja nr 5

Patogeneza zakażenia *Clostridium difficile* - dalsze badania nad udziałem czynników osoczowych i zmian w erytrocytach

Czepiel Jacek, Jurczyszyn Artur, Biesiada Grażyna, Sobczyk-Krupiarz Iwona, Jałowiecka Izabela, Świstek Magdalena, Perucki William, Teległów Aneta, Marchewka Jakub, Dąbrowski Zbigniew, Mach Tomasz, Garlicki Aleksander:
Rheological properties of erythrocytes in patients infected with *Clostridium difficile*.
Postepy Hig Med Dosw (online). 2014; 68: 1397-1405.
Impact Factor: 0,573. Punkty MNiSW: 20.

Celem kolejnego badania była ocena wpływu CDI na właściwości reologiczne erytrocytów, zwłaszcza na ich odkształcalność i agregacyjność. Nasze badanie było pierwszym, które oceniało właściwości reologiczne w toku infekcji przewodu pokarmowego ludzi. W badaniu wykorzystano *Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer* (LORCA), który jest wyjątkowym analizatorem wykorzystującym układ termiczny oraz optyczny celem detekcji oraz dedykowany program komputerowy celem interpretacji uzyskanych wyników. Dzięki tej metodzie uzyskano możliwość pomiarów zarówno statycznych i kinetycznych elementów właściwości reologicznych erytrocytów.

Wiadomo jest, iż właściwości reologiczne erytrocytów zmieniają się w trakcie posocznicy. Zmiany w biochemicznych właściwościach krwinek czerwonych mogą wpływać na hemodynamikę mikrokrążenia. Zależność pomiędzy procesem zapalnym w jelicie a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (*venous thromboembolism* VTE) wykazano dla NZJ, w toku

którego pacjenci mają zwiększone ryzyko VTE. W ostatnim okresie podobną zależność wykazano dla pacjentów z CDI.

Wyniki badania:

W naszym badaniu wykazano, iż pacjenci z CDI cechuje znacząco wyższa wartość współczynnika agregacji (*Aggregation Index*, AI) w stosunku do grupy kontrolnej (64,5 w porównaniu do 54,5 %, odpowiednio; $p < 0,001$), podczas gdy czas niezbędny do osiągnięcia połowy maksymalnej agregacji ($t_{1/2}$: 2,3 w porównaniu do 3,3 s, odpowiednio; $p < 0,001$) i amplituda agregacji (*amplitude of aggregation*, AMP: 14,6 w porównaniu do 19,3 au, odpowiednio; $p < 0,001$) były znacząco niższe w grupie osób z CDI. Następnie erytrocyty poddawano oddziaływaniom siły deformującej (*shear stress*). Erytrocyty które cechuje większa odkształcalność osiągają wyższy współczynnik odkształcania (*Elongation Index*, EI). W naszym badaniu odkształcalność czerwonych krwinek była niższa w grupie pacjentów z CDI kiedy na erytrocyty oddziaływała niższa siła (*shear stress* 0.3 Pa i 0.58 Pa). Natomiast podczas oddziaływania wyższej siły na erytrocyty (*sheer stress* od 1.13 do 59.97 Pa) ich EI był wyższy niż w grupie kontrolnej.

W drugiej części badania ocenie poddano lepkość osocza przy wykorzystaniu wiskozymetru oraz aktywność dwóch enzymów związanych z erytrocytami: acetylcholinesterazy (AChE) i dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), przy użyciu spektrofotometrii. Wykazano statystycznie istotny wzrost lepkości (1,71, w porównaniu do 1,22 mPAs x s; $p < 0,001$) i aktywności G6PD (2,22 w porównaniu do 1,75 U/g Hb; $p = 0,04$) w grupie pacjentów z CDI w stosunku do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie AChE pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski:

Po raz pierwszy wykazano, iż w toku ostrej infekcji przewodu pokarmowego spowodowanej *Cl. diff.* dochodzi zaburzeń właściwości reologicznych krwi, wzrostu lepkości osocza, agregacji erytrocytów, co korelowało z nasileniem stanu zapalnego. Obserwowane zaburzenia są najpewniej jednym z czynników wiodących do obserwowanego w CDI wzrostu ryzyka VTE. Wzrost aktywności G6PD w toku CDI może być wynikiem nasilonej hemolizy, zwłaszcza starszych erytrocytów, które są bardziej podatne na działanie stresu oksydacyjnego.

Publikacja nr 6

Patogeneza zakażenia *Clostridium difficile* - analiza zmian błony komórkowej erytrocytów

Czepiel Jacek, Joanna Gdula-Argasińska, Aleksander Garlicki. n-3 and n-6 fatty acid changes in the erythrocyte membranes of patients with *Clostridium difficile* infection. *Folia Biologica* (Kraków). 2016; 64: 3-10.
Impact Factor: 0,832. Punkty MNISW: 15.

Lipidy pełnią ważne biologiczne role, które wykraczają daleko poza funkcję energetyczną i zapasową, są one istotnym elementem wielu fizjologicznych i patologicznych procesów. Lipidy biorą udział w interakcjach pomiędzy komórkami, wpływają na ekspresję genów, biorą udział w procesie zapalnym. W toku procesów metabolicznych w warunkach fizjologicznych i patologicznych dochodzi do powstawania rozmaitych pochodnych kwasów tłuszczowych (*fatty acids*, FA), często o odmiennym funkcjach. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) są niezbędnym elementem diety człowieka, ponieważ nie są syntezowane w organizmie, mogą je syntezować jedynie rośliny i część zwierząt, człowiek musi je dostarczać z pożywieniem. Dieta człowieka jest istotna nie tylko jako element niedostatecznego lub nadmiernego dostarczania kalorii, jakość dostarczanego pożywienia może mieć istotny wpływ na szereg fizjologicznych i patologicznych procesów na poziomie komórek i tkanek. Powstawanie kolejnych kwasów tłuszczowych odbywa się w toku dalszych szlaków metabolicznych i zależy od wielu czynników takich jak obecność enzymów błonowych, współpracy komórek krwi, endotelium, epitelium, czy receptorów błonowych. Na tym etapie oddziaływanie środowiskowe, jakim jest dostarczanie pożywienia, łączy się osobniczą, na poziomie komórek i tkanek, zmiennością każdego z ludzi. Niektóre ze zmian dotyczących lipidów w błonie erythrocytarnej wpływają na ich prawidłowe funkcjonowanie co może przekładać się na problemu kliniczne.

Ostra reakcja zapalna jest obroną organizmu na bodziec uszkodzający, delikatna homeostaza pomiędzy mechanizmami obronnymi prozapalnymi, a wygaszającymi reakcję zapalną elementami przeciwzapalnym jest podstawą skutecznej reakcji organizmu w sytuacji zagrożenia patogenem. Układ immunologiczny dysponuje mechanizmami lokalnymi oraz ogólnoustrojowymi biorącymi udział w procesie obronnym ustroju, obydwa są niezmiernie istotne, jednakże to mediatory lokalne będąc w miejscu uszkodzenia są odpowiedzialne za szybką reakcję obronną. FA będąc składową błon komórkowych mogą niemal zawsze i

natychmiast być obecne w miejscu stanu zapalnego. Efekt n-6 głównie wynika z oddziaływania kwasu arachidonowego (*arachidonic acid*, AA) i jego pochodnych i jest w głównej mierze prozapalny. Natomiast pochodne n-3 wykazują silne działanie przeciwzapalne, zwłaszcza nowo odkryte w ostatnich latach rezolwiny, protektyny, które działają jako "*stop-signals*" wygaszając proces zapalny.

Wyniki badania:

W naszym poprzednim badaniu wykazaliśmy, iż CDI wpływa na właściwości reologiczne erytrocytów. Kolejne badanie kontynuowało analizę właściwości błon komórkowych czerwonych krwinek w toku tego zakażenia. Ocenie poddano skład kwasów tłuszczowych błon erytrocytów w grupie osób z CDI i grupie zdrowych ochotników przy użyciu chromatografii gazowej. Jest to pierwsze badanie dotyczące zawartości FA w toku ostrej infekcji przewodu pokarmowego ludzi, do tej pory wiedza o zachowaniu się FA w toku infekcyjnego zapalenia jelit pochodziła z badań z wykorzystaniem zwierząt.

W naszym badaniu zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych (*saturated fatty acids*, SFA) w błonach erytrocytów była wyższa w grupie z CDI w stosunku do grupy kontrolnej (45,3 w porównaniu do 41,5 %), natomiast jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (*monounsaturated fatty acids*, MUFA) niższa (27,9 w porównaniu do 30,4 %). Całkowity poziom kwasów n-6 erytrocytów był znacząco wyższy u osób z CDI w porównaniu do osób zdrowych (23,3% w porównaniu do 16,9%, odpowiednio, $p=0.0001$). Natomiast całkowity poziom kwasów n-3 erytrocytów był znacząco niższy w grupie CDI (4,5% w porównaniu do 10,4%, odpowiednio, $p=0.0001$). W grupie z CDI obserwowano niewielką ilość kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid*, DHA). Zawartość kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid*, EPA) była znacząco niższa (1,0%) u osób z CDI w stosunku do grupy kontrolnej (3,6%, $p=0.0001$). Stosunek n-3/n-6 był znacząco niższy (trzy-krotnie) w grupie pacjentów z CDI (0,2) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (0,6).

Wnioski:

Po raz pierwszy oceniono zawartość lipidów w erytrocytach pacjentów w trakcie CDI. Wykazano znaczące obniżenie zawartości n-3 kwasów tłuszczowych, a podwyższenie zawartości n-6 kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów u pacjentów z CDI w stosunku do grupy zdrowych osób. Ponieważ skład lipidowy błon erytrocytowych wpływa na ich funkcjonowanie, niezbędne są dalsze badania nad tym zagadnieniem. Przywrócenie

prawidłowego składu lipidów w trakcie zakażenia mogłoby korzystnie wpływać na ich funkcjonowanie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Pozostałe publikacje naukowe:

Z uwagi na zakres tematyki, pozostałe publikacje i doniesienia zjazdowe można podzielić na następujące grupy:

Zakażenie *Clostridium difficile* (poza pracami tematycznymi)

W 2014 roku zostałem zaproszony przez World Society of Emergency Surgery (WSES) do wzięcia udziału w pracach nad wytycznymi z zakresu zakażenia *Cl. diff.*, czego rezultatem jest publikacja: WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World Journal of Emergency Surgery. 2015; 10: 38. (Impact Factor = 1,5).

Prace dotyczące roli kwasów tłuszczowych

Lipidy pełnią ważną rolę w biologii człowieka, daleko wykraczającą poza funkcje magazynu energii. Rezultatem współpracy naukowej z Zakładem Radioligandów, Katedry Farmakobiologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego był szereg prac oryginalnych, z których każda znajdowała uznanie w czasopismach posiadających Impact Factor.

Po raz pierwszy wykazano, iż kwas eikozapentaenowy (EPA) wykazuje właściwości antyoksydacyjne pod wpływem oddziaływania benzo(a)pirenu. Nasze badanie wykazało, iż EPA posiada potencjał terapeutyczny w schorzeniach z nasilonym stresem oksydacyjnym.

W kolejnym badaniu wykazaliśmy, iż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim dochodzi do wyraźnych różnic w składzie kwasów tłuszczowych, pacjenci Ci mają wyższą zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych i n-6 kwasów tłuszczowych, natomiast mniejsza jest zawartość mononienasyconych n-3 PUFA i trans-FA w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej. Wzrost ilości nasyconych i n-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych sugeruje ich nasiloną endogenną syntezę w toku schorzenia nowotworowego, prawdopodobnie w wyniku zwiększenia ekspresji desaturazy i elongazy.

W kolejnym badaniu wykazaliśmy, iż aktywność cyclooksygenazy 2 (COX-2) i receptora wodorowęglanu arylu (*aryl hydrocarbon receptor*, AHR) wzrasta, natomiast ekspresja transferazy S-glutationowej M1 (*glutathione S transferase M1*, GSTM1) obniża się w komórkach ulegających ekspozycji na DHA i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (*polycyclic aromatic hydrocarbons*, PAH). DHA wpływa obniżająco na ekspresję genów CYP1A1 natomiast nasila ekspresję genów AHR i syntazy prostaglandyny 2 (*prostaglandin synthase 2*, PTGS2). Pozwoliło to wysnuć wniosek, iż DHA znacząco przyczynia się do przeciwdziałania szkodliwemu efektowi PAH na komórki endotelium.

Ponadto wykazaliśmy hamowanie przez EPA i DHA receptora FP, wydaje się, iż może on pełnić ważną rolę jako potencjalny cel leków o działaniu antagonistycznym do niego, w chorobach zapalnych.

Badania z użyciem spektroskopii Ramanowskiej

Obserwowaliśmy zaburzenia na poziomie biochemicznym ludzkich limfocytów w toku infekcji wirusowej (grypa). Pojedyncze wzmocnienie pasma przy 521 cm^{-1} w widmie Ramanowskim limfocyta wskazuje na podobieństwo geometryczne wiązań dwusiarczkowych w aktywnej komórce. Jest to najpewniej wynikiem aktywacji limfocytów B. W kolejnym badaniu analizowano proces starzenia się erythrocyta. Obserwowane zmiany widma wskazują na dezintegrację struktur białkowych błony. Wykazaliśmy również zmiany w erythrocytach w toku zarażenia *Plasmodium falciparum*: procesy degradacyjne hemoglobiny oraz formowania hemozoiny.

Prace dotyczące hematologicznych chorób nowotworowych

W 2007 roku uzyskałem tytuł specjalisty chorób wewnętrznych, niezależnie od moich zainteresowań chorobami zakaźnymi, choroby wewnętrzne zawsze były mi bliskie. Moja droga naukowa z zakresu hemato-onkologii rozpoczęła się od problemów nowotworowych w toku zakażenia HIV. Jak powszechnie wiadomo, wraz z poprawą skuteczności leczenia pacjentów z HIV, wydłużył się czas ich życia, jednocześnie przełożyło się to na wzrost częstości powikłań wynikających z długotrwałej obecności HIV w organizmie. W 2009 roku podczas 12 Europejskiej Konferencji AIDS w Kolonii, w Niemczech, przedstawiłem poster, a następnie pracę kazuistyczną w czasopiśmie HIV and AIDS Review: The case of a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in a course of HIV. W kolejnych latach brałem udział w

badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego, (już bez związku z pacjentami z HIV), z moim współudziałem powstały 3 prace oryginalne i 2 poglądowe dotyczące tego tematu. Wraz z Panem Profesorem Tomaszem Machem jestem również współautorem rozdziału podręcznika "Choroby zakaźne w hematologii".

Borelioza

Rezultatem prac nad boreliozą było 5 prac oryginalnych. Wykazaliśmy, iż u pacjentów z boreliozą aktywacja komórek endotelium doprowadza do wzrostu stężenie sICAM-1 i sVCAM-1 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR).

Pacjenci z neuroboreliozą, u których dochodzi do limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych cechują się wyższym stężeniem neopteryny w PMR. Neopteryna jako marker aktywacji limfocytów cytotoksycznych T może być użyteczna w diagnostyce boreliozy.

Ponadto opublikowaliśmy 3 prace oryginalne dotyczące analizy genotypów *Borrelia burgdorferi*, klinicznych i epidemiologicznych aspektów boreliozy i przebiegu tej choroby w grupie starszych osób.

Ponadto jestem współautorem 1 pracy przeglądowej w czasopiśmie posiadającym Impact Factor oraz 6 doniesień zjazdowych: 1 zagranicznych i 5 krajowych konferencji.

Toksoplazmoza

Jestem współautorem 2 prac oryginalnych i 2 poglądowych dotyczących zarażenia *Toxoplasma gondii*. W pracy oryginalnej wykazaliśmy, iż niskie stężenie IFN- γ i IL-8 w surowicy jest istotnym czynnikiem w patogenezie reaktywacji ocznej toksoplazmozy. W kolejnej pracy ocenialiśmy użyteczność RT PCR w detekcji *Toxoplasma gondii* we krwi pacjentów chorych na oczną postać toksoplazmozy.

Właściwości reologiczne erytrocytów

Oprócz pracy uwzględnionej w ramach prac tematycznych, jestem współautorem 2 innych prac z zakresu reologii krwinek czerwonych. W pierwszej z nich wykazano, iż róża wpływa na właściwości reologiczne krwi. W kolejnym badaniu wykazaliśmy, iż w wyniku powtarzanych kąpiei w zimnej wodzie dochodzi do pozytywnego wpływu na właściwości

reologiczne erytrocytów, obserwowano ich zwiększoną odkształcalność, natomiast nie obserwowano zmian w agregacyjności krwinek czerwonych.

Prace z zakresu hepatologii

Prace z zakresu hepatologii dotyczyły problemu zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C wśród pracowników wybranych zakładów penitencjarnych Okręgu Krakowskiego, osteodystrofii wątrobowej w toku przewlekłego wzw C, chorób wątroby okresu ciąży. W pracy z wykorzystaniem szczurów oceniano efekt 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxyny (TCDD) na wątrobę szczurów, w ocenie biochemicznej i histopatologicznej. Nasze badanie potwierdziło, iż TCDD uszkadza wątrobę szczurzą proporcjonalnie do dawki, co wykazano zarówno na podstawie ocenie biochemicznej, jak i histopatologicznej. Podawanie wysokich dawek TCDD powodowało duże uszkodzenie wątroby, jednocześnie obserwowano uszkodzenie CYP1A1, czego odbiciem było wzrost poziomu resorufiny. TCDD pobudzał aktywność CYP1A1, co potwierdziły badania immunohistochemiczne, zwłaszcza w centralnych regionach zrazików wątrobowych.

Pozostałe prace oryginalne

Pozostałe prace oryginalne, których jestem współautorem, dotyczyły zachorowań na półpasiec, biegunek infekcyjnych, tężca i zakażenia HIV.

Pozostałe prace pogładowe

Pozostałe prace pogładowe, których jestem współautorem, dotyczyły zakażenia HIV, ospy prawdziwej, krztuśca, hemochromatozy i amyloidozy.

Pozostałe prace kazuistyczne

Pozostałe prace kazuistyczne, których jestem współautorem, dotyczyły krztuśca, paraduru typu A, leiszmaniozy i choroby Leśniowskiego-Crohna.

Rozdziały w podręcznikach

Jestem również współautorem rozdziału dotyczącego potencjału diagnostycznego biopsji kostnych w osteoporozie oraz rozdziału dotyczącego fizjologicznych procesów starzenia się przewodu pokarmowego.

b) Podsumowanie dorobku naukowego - analiza bibliometryczna:

Publikacje autor/współautor stan na dzień 30.01.2016

35 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, w tym 21 w czasopismach posiadających „impact factor”

15 prac poglądowych

7 opisów przypadków

3 rozdziały w podręcznikach krajowych

Liczba cytowań: 121 (ISI Web of Science 1945-2016 z dnia 30.01.2016)

Współczynnik Hirscha: 5 (Web of Science)

	IF	KBN/MNiSW	IC
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	49,791	590	90,04
Prace poglądowe	2,54	112,5	57,47
Opisy przypadków	0	37	39,75
	52,331	739,5	187,26

44 doniesienia zjazdowe, w tym 17 na zjazdach międzynarodowych

Niezależnie od własnych publikacji recenzowałem artykuły dla czasopism anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym *Pathogens and Disease* (IF-2.554) i *Journal of Physiology and Pharmacology* (IF - 2,387). Jestem członkiem Komitetu Redakcyjnego czasopisma *Pathogen and Infectious Disease*.

c) Udział w projektach i grantach badawczych

1. “Ocena aktywności cytochromu P450 (CYP1A1) w wątrobie szczurów narażonych na oddziaływanie dioksyn” – rok 2004. Finansowany w ramach działalności własnej

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr: BBN/CM-4103/331/2/2004/WŁ/219/P/L (kierownik projektu).

2. "Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów chorujących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C" – lata 2005-2007. Finansowany w ramach działalności własnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr: BBN/CM-4103/438/2/2005/WŁ/NKL/110/L (kierownik projektu).
3. „Rola cytokin prozapalnych w ocznej postaci toksoplazmozy” – lata 2008-2009. Finansowany w ramach działalności własnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZBW/000121 (kierownik projektu).
4. „Zaburzenia kostne u pacjentów z infekcją HIV” lata 2010-2011. Finansowany w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr: K/ZDS001598 (kierownik projektu).
5. "Zależność polimorfizmu genów IL-6, IL-8 i TNF α i przebiegu zakażenia *Clostridium difficile* lata 2012-2013. Finansowany w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/002812 (kierownik projektu).
6. "Rola pochodnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6 w toku zakażenia *Clostridium difficile* i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego" lata 2014-2015. Finansowany w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/ZDS/004519 (kierownik projektu).
7. „Rola leptyny i greliny, głównych hormonów kontroli apetytu w procesach zapalnych jelita grubego” 2007-2010. Finansowany ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant KBN) nr K/PBW/000068 (członek zespołu).

d) Przyznane nagrody

Nagroda przyznana przez komitet organizacyjny XX Jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w Bydgoszczy, wrzesień 2015. Nagroda przyznana za pracę pt. „Wpływ wybranych polimorfizmów genów IL-1 β , IL-8, TNF- α na rozwój, przebieg i nawrotowość zakażenia *Clostridium difficile*".

e) Przynależność do towarzystwa naukowych

Należę do następujących towarzystw naukowych:

- 1) Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

- 2) Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS
- 3) Polskiego Towarzystwa Hematologicznego

f) Działalność dydaktyczna

1. Przygotowanie i przeprowadzenie seminariów i ćwiczeń z zakresu chorób zakaźnych dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Stomatologicznego i Wydziału Zdrowia Uniwersytetu Jagiellońskiego
2. Przygotowanie i przeprowadzenie ćwiczeń z zakresu chorób zakaźnych dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców
3. Przygotowywanie i przeprowadzenie egzaminów testowych dla studentów Wydziału Lekarskiego i Wydziału Stomatologicznego Uniwersytetu Jagiellońskiego
4. Przygotowanie i przeprowadzenie wykładów dla Medycznego Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach kursów specjalizacyjnych z dziedziny chorób zakaźnych:

"Zespoły rekonstrukcji immunologicznej u osób zakażonych HIV"

"Zaburzenia funkcjonowania nerek u osób zakażonych HIV"

"Zaburzenia kostne u osób zakażonych HIV"

"Gorączki krwotoczne "

"Choroby prionowe "

5. Recenzent 2 prac magisterskich Kierunku Dietetyki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego
6. Opieka nad studentami Koła Naukowego przy Klinice Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum. Pomoc przy powstaniu posterów:
 - Pacułt Karolina, Górka Jacek, Bizoń Andrzej, **Czepiel Jacek**. 2010. Zachorowania na nowotwory u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, Przegląd Lekarski, 2010; 67 (supl. 1): 42.
 - Korzycki Karol, Jarecka Roksana, **Czepiel Jacek**. 2010. Analiza epidemiologiczno-kliniczna zakażenia *Mycobacterium* spp. u pacjentów z infekcją HIV. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 2010, Przegląd Lekarski, 67 (supl. 1): 42.

-Breza Anna, Perszke Kinga., **Czepiel Jacek**. 2011. Analiza epidemiologiczno-kliniczna występowania mięsaka Kaposiego u pacjentów z infekcją HIV. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, Przegląd Lekarski, 68 (supl. 1): 15.

-Dikolenko Agnieszka, Gawarecka Agnieszka, Lisak-Gurba Katarzyna, **Czepiel Jacek**. 2011. Analiza zachorowań na tężec w materiale Kliniki Chorób Zakaźnych UJCM w Krakowie w latach 2006-2010. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, Przegląd Lekarski, 68 (supl. 1): 16.

-Kisiel Roksana, Pacułt Karolina, Górka Jacek, **Czepiel Jacek**. 2011. Analiza epidemiologiczno-kliniczna zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową. Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, Przegląd Lekarski, 68 (supl. 1): 16.

7. Współpraca z Polską Misją Medyczną w organizowaniu szkoleń dla pracowników medycznych z krajów Europy Wschodniej.

W roku 2010 zreaktywowałem Koło Naukowe dla Studentów przy Klinice Chorób Zakaźnych. Od tego czasu byłem opiekunem lub współprowadzącym Koła Naukowego, a szczególną satysfakcją osobiście dla mnie był fakt, iż 3 osoby z Koła Naukowego rozpoczęły specjalizację z zakresu chorób zakaźnych, w tym 2 w tutejszej Klinice. Przez cały okres działalności Koła starałem się nie tylko przedstawiać studentom ciekawe przypadki z zakresu chorób zakaźnych, ale i rozwijać w nich talent do pracy naukowej. Rezultatem tego było 5 prac posterowych na dwóch Międzynarodowych Konferencjach Naukowych Studentów Uczelni Medycznych (2010 i 2011). W kolejnych latach studenci Koła brali udział w tworzeniu prac oryginalnych czego efektem był ich współudział w powstaniu 3 artykułów w czasopiśmie recenzowanych w tym jednym posiadającym Impact Factor.

W roku 2015 byłem członkiem jury w trakcie XV Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny.


Jacek Czepiel

31.01.2016

Kraków, 31.01.2016