

AUTOREFERAT

Dr n. med. Mateusz Siedliński

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi

Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków 2017

1. Imię i Nazwisko

Mateusz Siedliński

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2005-2009 – studia doktoranckie w Departamencie Epidemiologii (University Medical Center Groningen, Groningen, Holandia); tytuł pracy doktorskiej „Genetic and environmental determinants of lung function in the general population”; Promotorzy: Prof. Dr H. Marika Boezen, Prof. Dr Dirkje S. Postma, Prof. Dr Henriette A. Smit
Dyplom doktora nauk medycznych: październik 2009, Groningen (Holandia)

2000-2005 – studia magisterskie na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii (Uniwersytet Jagielloński); Tytuł pracy magisterkiej: „Effects of hypoxia and interferon γ on the selected genes expression in human endothelial cells HMEC-1, keratinocytes HaCaT, macrophages and melanoma HTB-140 cells.” Promotor: Prof. dr hab. Józef Dulak
Dyplom magistra biologii molekularnej: czerwiec 2005, Kraków

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

2012-obecnie - asystent i adiunkt (od października 2015r.) w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum)

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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:

**„Genetyczne i epigenetyczne mechanizmy uzależnienia od nikotyny,
patogenezy astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”**

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. Siedlinski M, Cho MH, Bakke P, Gulsvik A, Lomas DA, Anderson W, Kong X, Rennard SI, Beaty TH, Hokanson JE, Crapo JD, Silverman EK; COPDGene Investigators; ECLIPSE Investigators. **Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD.** Thorax. 2011 Oct;66(10):894-902.
2. Siedlinski M, Tingley D, Lipman PJ, Cho MH, Litonjua AA, Sparrow D, Bakke P, Gulsvik A, Lomas DA, Anderson W, Kong X, Rennard SI, Beaty TH, Hokanson JE, Crapo JD, Lange C, Silverman EK; COPDGene and ECLIPSE Investigators. **Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility.** Hum Genet. 2013 Apr;132(4):431-41.
3. Siedlinski M, Klanderma B, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino GM, Campbell EJ, Demeo DL. **Association of cigarette smoking and CRP levels with DNA methylation in α -1 antitrypsin deficiency.** Epigenetics. 2012 Jul;7(7):720-8.
4. Portelli MA, Siedlinski M, Stewart CE, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Nurnberg P, Altmuller J, Moffatt MF, Wardlaw AJ, Parker SG, Connolly MJ, Koppelman GH, Sayers I. **Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels.** FASEB J. 2014 Feb;28(2):923-34.

Praca z tzw. "wspólnym pierwszym autorstwem".

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

Prace ujęte w osiągnięciu miały na celu scharakteryzowanie pod kątem (epi)genetycznym czynnika ryzyka (tj. palenie tytoniu) oraz biomarkera (tj. rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (scuPAR)) przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i astmy. Palenie tytoniu jest najważniejszym, środowiskowym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP, a także istotnym czynnikiem ryzyka rozwinięcia wielu innych chorób genetycznie kompleksowych jak np. nowotwory układu oddechowego czy choroby sercowo-naczyniowe. Co istotne, ilość wypalanych papierosów, wiek inicjacji palenia tytoniu czy zdolność do rzucenia palenia są cechami częściowo zdeterminowanymi genetycznie, a wielośrodkowe badania nad genomem ludzkim pozwoliły na identyfikację wielu polimorfizmów genetycznych skorelowanych z różnymi fenotypami, związanymi z paleniem tytoniu. Identyfikacja polimorfizmów determinujących różne cechy palenia tytoniu może wskazać potencjalnie istotne cele terapii antynikotynowej, mającej na celu skuteczne zapobieganie, ograniczenie i w końcu rzucenie palenia u pacjentów i osób zdrowych. Dotychczas, badania genomowe pozwoliły na identyfikację wielu polimorfizmów przyczynowo związanych z ilością wypalanych papierosów w genach takich jak nikotynowe receptory cholinergiczne (*CHRNA3* i *CHRNA5*) czy cytochrom P450 2A6 (*CYP2A6*).

Praca pt. „**Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD**” opublikowana w 2011r. w czasopiśmie *Thorax* miała na celu identyfikację polimorfizmów związanych z różnymi cechami palenia tytoniu (np. zdolność do rzucenia palenia, wiek rozpoczęcia palenia czy dzienna ilość wypalanych papierosów) u 3441 pacjentów z, co najmniej 2. stadium, POChP tj. współczynnikiem $FEV_1/FVC < 0.7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej. To wielośrodkowe i wielonarodowe badanie objęło pacjentów rasy białej, zgenotypowanych pod kątem ponad 2,5 miliona polimorfizmów genetycznych. Przeprowadzona analiza nie zidentyfikowała polimorfizmów skorelowanych z analizowanymi cechami przy poziomie istotności $p < 5 \times 10^{-8}$, tj. powszechnie przyjętym dla całościowych badań genomu. Dwie sugestywne korelacje ($p = 2 \times 10^{-7}$) pomiędzy polimorfizmami w rejonie chromosomalnym 6p21 i 2q21 a wiekiem inicjacji palenia u pacjentów z POChP zostały zaobserwowane. Co istotne, polimorfizmy w rejonie genów *CHRNA3* i *CHRNA5* (np. rs1051730) były statystycznie znacząco

($p < 0.001$) skorelowane ze średnią ilością wypalanych papierosów w życiu, raportowanych przez pacjentów, lecz nie z ilością papierosów wypalanych obecnie. Co ciekawe, polimorfizmy w *CYP2A6* znacząco korelowały zarówno ze średnią jak i obecną ilością wypalanych papierosów. Świadczy to o tym, że zmiany w metabolizmie nikotyny, za które odpowiada *CYP2A6*, odgrywają istotną rolę w ilości wypalanych papierosów u pacjentów z co najmniej 2. stadium POChP, a gen ten może być celem potencjalnej terapii antynikotynowej u tych pacjentów.

Praca pt. „**Dissecting direct and indirect genetic effects on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility**”, opublikowana w czasopiśmie *Human Genetics* w 2013r., opisała pod kątem statystycznym zjawisko korelacji polimorfizmu genetycznego zarówno z badaną chorobą jak i z czynnikiem ryzyka tej choroby. Posłużono się przykładem polimorfizmów genetycznych rejonu chromosomalnego 15q25, zawierającym geny *IREB2*, *CHRNA3* oraz *CHRNA5* i skorelowanym w badaniach genomowych z POChP jak i, w przypadku 2 ostatnich genów, ze średnią ilością wypalanych papierosów w życiu. W pracy tej, przy użyciu tzw. „analizy mediacyjnej”, wykazałem że około 29,5% efekty polimorfizmu rs1051730 w *CHRNA3* na zapadalność na POChP jest mediowana przez jego korelację z ilością paczkolet, będących kumulacyjnym wskaźnikiem ilości wypalonych papierosów w życiu człowieka. Co ciekawe udział ten wzrastał do 42% po dostosowaniu modelu statystycznego pod kątem innego polimorfizmu rs13180 położonego w tym samym locus, w genie *IREB2*, będącego niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP. Co istotne, analiza polimorfizmu genu *IREB2* nie wykazała jego wpływu na rozwój POChP mediowanego przez palenie tytoniu, nawet po dostosowaniu statystyki pod kątem polimorfizmu rs1051730. Podsumowując, należy stwierdzić, że choć znacząca część efektu polimorfizmów genetycznych w genach *CHRNA3/CHRNA5* na rozwój POChP jest mediowana przez ich korelację z paleniem tytoniu, to warianty genu *IREB2* wydają się być niezależnym od palenia czynnikiem ryzyka rozwoju POChP.

Praca pt. „**Association of cigarette smoking and CRP levels with DNA methylation in α -1 antitrypsin deficiency**”, opublikowana w 2012r. w czasopiśmie *Epigenetics*, była oparta na analizie unikalnej populacji 316 pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem α 1-antytrypsyny. Niedobór tego białka, będącego inhibitorem elastazy neutrofilii, jest poważnym

czynnikiem ryzyka wystąpienia POChP nawet u osób młodych, a także niepalących. W pracy przeanalizowałem stopień metylacji 1411 tzw. autosomalnych miejsc CpG pod kątem korelacji z paleniem tytoniu, poziomem białka CRP, wiekiem oraz płcią. Zmiany epigenetyczne, których jednym z przykładów jest zmienny status metylacji par zasad CpG, są modyfikacją DNA, która, w odróżnieniu do większości polimorfizmów, może zmieniać się w trakcie życia człowieka. W pracy wykazałem, że uśredniony poziom metylacji analizowanych miejsc CpG jest niższy u osób palących, jak i u osób, które wcześniej zaczęły palić w porównaniu odpowiednio do osób niepalących lub osób, które zaczęły palić w późniejszym wieku. Może być to wynikiem, wykazanego przez innych badaczy, hamującego wpływu nikotyny na aktywność enzymu DNA metylotransferazy 1. Praca zidentyfikowała statystycznie znaczącą korelację pomiędzy stopniem metylacji genu *TGFBI* a paleniem tytoniu oraz pomiędzy metylacją genów *RUNX3*, *JAK3* i *KRT1* oraz poziomem białka CRP. Co istotne, praca potwierdziła wcześniejsze obserwacje dotyczące korelacji statusu metylacyjnego genów *FZD9* i *CASP6* z, odpowiednio, wiekiem i płcią. Dodatkowo, praca zawierała potwierdzenie uzyskanych wyników metodą pirosekwencjonowania, co wydaje się najlepszą metodą weryfikacji wyników uzyskanych przy pomocy mikromacierzy. Choć stopień pokrycia wyników uzyskanych przy pomocy mikromacierzy i pirosekwencjonowania nie był satysfakcjonujący, co mogło być wynikiem użycia innego typu próbek DNA w obu testach, badanie wskazało na dość silny wpływ palenia tytoniu na zmiany epigenetyczne u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju POChP.

Ostatnia z cyklu prac została opublikowana w 2014r. w czasopiśmie *FASEB journal* pt. „**Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels**”. W pracy tej przeprowadziłem analizy mające na celu ustalić genetyczne czynniki wpływające na poziom białka scuPAR w ludzkiej surowicy. Białko to odgrywa istotną rolę w naprowadzaniu neutrofilów do miejsc zapalnych czy lokalnej mobilizacji komórek macierzystych. Poprzednie prace wykazały, że polimorfizmy w genie kodującym scuPAR są skorelowane m.in. z występowaniem astmy, nadreaktywności oskrzeli oraz funkcją płuc i jej zmianą w czasie. W opublikowanej pracy, białko scuPAR zostało zidentyfikowane jako biomarker, którego poziom w surowicy jest podwyższony zarówno u pacjentów z astmą jak i z POChP w porównaniu do grupy kontrolnej. Badanie genomowe, które przeprowadziłem, zidentyfikowało polimorfizm rs4253238 w promotorze genu kalikreiny (*KLKB1*), który statystycznie znamienne ($p < 5 \times 10^{-8}$) korelował z wyższym poziomem

scuPAR w surowicy pacjentów astmatycznych, POChP oraz osób z grupy kontrolnej. Co ciekawe, inny polimorfizm w genie czynnika krzepnięcia XII wykazał korelację z poziomem scuPAR, która była obserwowana u osób zdrowych lecz nie u pacjentów z astmą lub POChP. Praca wykazała, że polimorfizm rs4253238 koreluje z aktywnością enzymatyczną KLKB1 w surowicy, która z kolei jest odwrotnie proporcjonalna do poziomu scuPAR w surowicy. Dalsze badania *in vitro* wykazały proteolityczny mechanizm regulacji poziomu scuPAR przez KLKB1, co skutkowało zmianami w proliferacji i „teście leczenia ran” w ludzkich komórkach nabłonka oskrzelowego.

Najważniejsze wnioski, które można wyciągnąć z cyklu ww. prac są następujące:

- 1. Polimorfizmy genetyczne rejonu genu *CYP2A6* mogą wpływać na liczbę obecnie wypalanych papierosów u pacjentów z co najmniej 2. stadiem rozwoju POChP**
- 2. Efekt polimorfizmów genów *CHRNA3* i *CHRNA5* na rozwój POChP jest w znaczący sposób mediowany przez ich wpływ na palenie tytoniu, podczas gdy efekt polimorfizmu w genie *IREB2* na rozwój POChP wydaje się być niezależny od palenia tytoniu**
- 3. U pacjentów z niedoborem α 1-antytrypsyny palenie tytoniu jest odpowiedzialne za globalną demetylację miejsc CpG w genomie, ze znaczącym efektem w genach takich jak *TGFBI***
- 4. Polimorfizm rs4253238 w promotorze genu *KLKB1* stanowi posttranslacyjny mechanizm regulujący poziom scuPAR w surowicy pacjentów z POChP lub astmą oraz u osób zdrowych**
- 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.**

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w 2009r. (temat pracy doktorskiej: „**Genetic and environmental determinants of lung function in the general population**”), moja praca badawcza dotyczyła zarówno tematyki związanej z genetycznymi podstawami astmy i POChP

jak i, od 2012r., molekularnych i immunologicznych podstaw nadciśnienia tętniczego. Badania nad astmą i POChP prowadziłem w ramach staży typu „postdoc” w Groningen Research Institute for Asthma and COPD (Groningen, Holandia) jak i w Channing Laboratory (Harvard Medical School, Boston, USA). Poza pracami ujętymi w osiągnięciu naukowym, opublikowałem w 2016r., jako drugi autor, artykuł w czasopiśmie *Allergy* pt. **“Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma”**. Praca ta skupiła się na identyfikacji genetycznych czynników ryzyka astmy oraz ich bezpośredniego efektu na ekspresję docelowych genów w tkance płucnej. Badanie genomu przeprowadzone zostało na grupie 920 pacjentów z astmą i nadwrażliwością oskrzeli oraz 980 osób kontrolnych. Sześć, spośród 368 najbardziej istotnych, przeznaczonych do replikacji w niezależnych populacjach, genetycznych polimorfizmów wykazało znaczący efekt o tym samym kierunku w przynajmniej 1 z 4 kohort replikacyjnych włączając w to uznany, genetyczny czynnik ryzyka astmy na chromosomie 17q21, który osiągnął istotność genomową $p < 5 \times 10^{-8}$. Dostępność danych ekspresyjnych z tkanki płucnej pozwoliło stwierdzić, że 5 spośród 6 ww. polimorfizmów regulowało w sumie 35 transkryptów RNA w tej tkance. Podsumowując, badanie wykazało, że warianty genetyczne korelujące z występowaniem astmy znacząco regulują ekspresję genów docelowych. Co ważne, zdefiniowanie astmy z użyciem wskaźnika nadreaktywności oskrzeli nie powoduje znaczącej zmiany wielkości obserwowanego efektu genetycznego w porównaniu do definicji stosowanej przez lekarzy podczas diagnozy choroby. We współpracy z naukowcami z Bostonu uczestniczyłem w badaniach genomu w kontekście zapadalności na POChP. Badania te zidentyfikowały rejon na chromosomie 19, zawierający geny takie jak *RAB4B*, *EGLN2*, *MIA* i *CYP2A6*, jako nowy, genetyczny czynnik ryzyka choroby i zostały opublikowane w czasopiśmie *Human Molecular Genetics* w 2012r. (Cho M et al. **„A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13”**). Analiza została przeprowadzona na 3499 pacjentach POChP (co najmniej 2. stadium, tj. $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej) i odpowiednio dobranych osób kontrolnych z czterech kohort: the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE), Normative Aging Study (NAS), National Emphysema Treatment Trial (NETT), Bergen, Norway COPD Cohort (GenKOLS) oraz COPDGene. Dzięki imputacji genotypów z użyciem populacji HapMap2 oraz 1000 Genomes Project liczba zanalizowanych polimorfizmów wyniosła ok. 6,1 miliona. Poza poprzednio znanymi rejonami chromosomalnymi korelującymi z POChP (tj. 15q25 zawierającym między innymi nikotynowe

receptory cholinergiczne *CHRNA3* i *CHRNA5*, 4q22 zawierającym gen *FAM13A* i 4q31 zawierającym gen *HHIP*), analiza zidentyfikowała marker rs7937 korelujący z POChP przy poziomie istotności $p=3 \times 10^{-9}$. Co istotne, korelacja ta została zreplikowana w niezależnej populacji International COPD Genetics Network study (ICGN) dla pacjentów z co najmniej 3. stadiem POChP. Choć rejon 19q13 zawiera polimorfizm rs1801272 w genie *CYP2A6*, który, jak wykazałem w poprzedniej pracy, koreluje z ilością wypalanych papierosów u pacjentów z POChP, włączenie go do modelu regresji logistycznej w niewielkim stopniu wpłynęło na korelację rs7967 z POChP ($p=8,3 \times 10^{-8}$). Na zakończenie pracy, podsumowano, że cztery warianty genetyczne predysponujące do rozwinięcia POChP mogą wyjaśniać ok. 5% wariacji zapadalności na POChP, choć statystyka ta może być przeszacowana z uwagi na użycie w niej populacji, w której pierwotne odkrycie ww. wariantów genetycznych miało miejsce.

Od 2012 roku jestem członkiem grupy badawczej prof. dr hab. n. med. Tomasza Guzika, początkowo na stanowisku asystenta a od 2015r. adiunkta, w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi (Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum). Nasze badania skupiają się na molekularnych i immunologicznych mechanizmach rozwoju nadciśnienia tętniczego w modelach *in vivo* jak i badaniach translacyjnych z udziałem ludzi. Jako współautor uczestniczyłem w badaniach nad profilem zapalnym ludzkich tętniaków aorty brzusznej, opublikowanych w 2012r. w czasopiśmie *Thrombosis and Haemostasis* (Sagan A et al. „**Local inflammation is associated with aortic thrombus formation in abdominal aortic aneurysms. Relationship to clinical risk factors.**”). Praca wykazała istotny naciek skrzepliny tętniaków przez komórki układu odpornościowego tj. monocyty i granulocyty, a także aktywowane limfocyty T, których ilość statystycznie znacząco korelowała z paleniem tytoniu. Uczestniczyłem również w badaniach nad rolą agonisty receptora Mas AVE0991 w rozwoju miażdżycy *in vivo*. Badania te zostały opublikowane w 2017r. w czasopiśmie *British Journal of Pharmacology* (Skiba DS et al. „**Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis**”) i wykazały przeciwmiażdżycowy (np. redukcja ilości makrofagów w blaszce) i przeciwzapalny (np. redukcja ekspresji chemokin prozapalnych w okołonaczyniowej tkance tłuszczowej) efekt tego inhibitora przy użyciu m.in. genetycznie zmodyfikowanego szczepu myszy *ApoE^{-/-}*. Miałem również okazję analizować dane i być współautorem pracy skupiającej się na prospektywnym oznaczeniu profilu komórek zapalnych u pacjentów alergicznych

w trakcie i poza okresem pylenia roślin . Wyniki tej pracy zostały opublikowane w 2016r. w czasopiśmie *Allergy, asthma and clinical immunology* (Schramm A et al. „**Th₁₇ responses are not altered by natural exposure to seasonal allergens in pollen-sensitive patients**”). Choć nie zaobserwowano znaczących zmian w profilu komórek typu Th₁ lub Th₁₇, to status aktywacji jak i ilość limfocytów T pamięci ulegał znaczącym zmianom w trakcie okresu pylenia.

Od 2013r. do 2017r., w ramach grantu SONATA Narodowego Centrum Nauki, którego byłem kierownikiem, prowadziłem badania nad transkryptomyczną analizą systemu naczyniowego w mysim modelu nadciśnienia tętniczego indukowanego angiotensyną II w ramach projektu „**Badanie transkryptomu w celu identyfikacji genów odpowiedzialnych za rozwój indukowanego angiotensyną II nadciśnienia i dysfunkcji naczyniowej *in vivo***”. Projekt polegał na profilowaniu ekspresji transkryptomu naczyniowego myszy (2 rejony aorty oraz naczynia krezkowe), dzięki któremu, i przy pomocy analizy bioinformatycznej, udało się zidentyfikować gen *kinazy sfingozyny 1 (Sphk1)* jako kluczowy dla rozwoju dysfunkcji naczyniowej w mysim modelu nadciśnienia indukowanego angiotensyną II. Dalsze eksperymenty z użyciem myszy *Sphk1* „knockout”, jak i farmakologicznych inhibitorów szlaku *Sphk1* oraz fosforanu sfingozyny (tj. produktu aktywności *Sphk1*), wykazały unikalną i złożoną rolę *Sphk1* w rozwoju dysfunkcji naczyniowej. Efekty te były obserwowane zarówno w obrębie warstwy mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych jak i śródbłonna naczyniowego. Jako podsumowanie tych badań, w 2017r. opublikowałem pracę pierwszego autorstwa w czasopiśmie *Scientific Reports* pt. „**Vascular transcriptome profiling identifies Sphingosine kinase 1 as a modulator of angiotensin II-induced vascular dysfunction**”. Wyniki tych badań zamierzam poszerzyć, zarówno od strony farmakologicznej jak i genetycznej, w ramach przyznanego w 2017r. grantu SONATA BIS Narodowego Centrum Nauki pt. „**Kinaza sfingozyny 1 jako modulator funkcji naczyniowej – mechanizmy i możliwości terapeutyczne**”. Celem projektu jest poznanie roli *Sphk1* w poszczególnych warstwach naczyń krwionośnych, poprzez stworzenie odpowiednich genetycznych modeli mysich, a także zbadanie ewentualnych korzyści z farmakologicznej modulacji szlaku *Sphk1* i fosforanu sfingozyny w naczyniach krwionośnych.

Podsumowując, jestem współautorem **22** oryginalnych prac naukowych (19 pełnotekstowych i 3 w formie listów do redakcji), 1 komentarza redakcyjnego i 1 artykułu poglądowego

indeksowanych w bazie Pubmed (w 12 z nich jestem pierwszym autorem). Ich sumaryczny współczynnik Impact Factor wynosi **117,2** (w tym **21,3** w ramach 4 prac z osiągnięcia naukowego). Prace, w których jestem współautorem, były cytowane **377** razy a indeks Hirscha wynosi **11**. Wyniki badań przedstawiałem na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych, opisanych szczegółowo w załączniku nr 3, gdzie zdobyłem 3 nagrody za jedne z najlepszych prac nadesłanych na daną konferencję. Najczęściej cytowaną pracą, w której jestem współautorem, jest artykuł w czasopiśmie *Human Molecular Genetics* pt. „**A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13**” (90 cytacji na dzień 29-04-2017). Najczęściej cytowaną pracą, w której jestem pierwszym autorem, jest artykuł w czasopiśmie *Thorax* pt. „**Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD**” (45 cytacji na dzień 29-04-2017).

Mateusz S. Dziński