

Załącznik 3

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Wojciech Szczeklik

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania

2002 – lekarz medycyny (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; Wydział Lekarski)

2004 – doktor nauk medycznych (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; Wydział Lekarski)

2009 – specjalista Chorób Wewnętrznych (Warszawa)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

2003 – 2009: Asystent w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

2009 – do chwili obecnej: Adiunkt w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

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

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

Cykl prac monotematycznych pt.: „Zajęcie serca i płuc w Zespole Churga i Strauss”

Na rozprawę habilitacyjną składa się łącznie 7 prac dotyczących manifestacji choroby w obrębie układu krążenia i oddechowego w Zespole Churga i Strauss (ZCS). Jako wstęp wykorzystany został artykuł poglądowy opublikowany w renomowanym poglądowym czasopiśmie alergologicznym: *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*; kolejne trzy prace będące pracami badawczymi dotyczą zajęcia układu oddechowego, ze szczególnym naciskiem na poszukiwanie łatwo dostępnych biomarkerów mogących ułatwić właściwe postawienie rozpoznania (praca opublikowana w *Clinical & Experimental Allergy*). Kolejne dwie prace badawcze traktują o manifestacji choroby w zakresie układu krążenia, która jest

nadspodziewanie częste i może mieć duże znaczenie w prawidłowym leczeniu chorych. Na zakończenie zaprezentowany został przypadek kliniczny (opublikowany w *Allergy*) w którym przedstawiono praktyczne zastosowanie przedstawionych prac w diagnostyce ZCS.

Artykuły wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej:

1. Szczeklik W, Jakiela B, Adamek D, Musiał J, Cutting Edge Issues in the Churg-Strauss Syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2011. DOI 10.1007/s12016-011-8266-y (Impact factor 3.4)
2. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1127-34. (Impact factor 1.7)
3. Szczeklik W, Sokołowska BM, Żuk J, Mastalerz L, Szczeklik A, Musiał J. The Course of Asthma in Churg-Strauss Syndrome. *J Asthma.* 2011; 48(2):183-7 (Impact factor 1.3)
4. Szczeklik W, Sanak M, Mastalerz L, Sokołowska B, Gielicz A; Soja J; Kumik J, Musiał J, Szczeklik A. 12-hydroxy-eicosatetraenoic acid (12-HETE): a biomarker of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp. Allergy.* 2012 Epub ahead of print. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03943.x (Impact factor 4.2)
5. Szczeklik W, Miszański-Jamka T, Mastalerz L, Sokolowska B, Dropinski J, Banys R, Hor KN, Mazur W, Musiał J, Multimodality assessment of cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome patients in clinical remission. *Circulation journal.* 2011;75: 649-55.(Impact factor 2.7)
6. Szczeklik W, Tutaj M, Sokolowska B, Mastalerz L, Miszański-Jamka T, Dropinski J, Musiał J, Impaired cardiovascular autonomic nervous system function in patients with Churg-Strauss syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2011;40: 304-7. (Impact factor 2.6)
7. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, Miszański-Jamka T, Musiał J. Heart involvement detected by magnetic resonance in a patient with Churg-Strauss syndrome, mimicking severe asthma exacerbation. *Allergy.* 2010;65(8):1063-4. (Impact factor 6.3)

Łączny *impact factor* prac składających się na dysertację wynosi **22.2**

b) Omówienie celu naukowego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Zespół Churga i Strauss (ZCS) jest układowym, martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń z towarzyszącą eozynofilią krwi obwodowej, naciekami eozynofilowymi tkanek i astmą. Jest to choroba rzadka, której częstość waha się w granicach 0.5-6.8/1 mln osób, a jej patogenezą nie została dotąd poznana, choć jako główny mechanizm postuluje się zaburzenie odpowiedzi immunologicznej i współistniejący proces autoimmunologiczny. Pobudzone eozynofile uwalniają szereg białek o właściwościach toksycznych, co bezpośrednio uszkadza tkanki i nasila procesy z autoagresji. W przebiegu choroby zajętych jest wiele układów i narządów. Są to m.in. układ oddechowy (zarówno zmiany śródmiąższowe w płucach jak i astma), układ neurologiczny, nerki, układ pokarmowy, skóra oraz serce.

Celem przedstawianej pracy habilitacyjnej było uzyskanie wglądu w słabo jak dotąd poznaną patogenezę Zespołu Churga i Strauss, oraz szczegółowa ocena zajęcia układu oddechowego oraz układu krążenia w przebiegu choroby. Podjęto również próbę znalezienia łatwo dostępnych biomarkerów charakterystycznych dla choroby.

Praca została przeprowadzona w latach 2006-2012 w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierowanej przez Pana Profesora Jacka Musiała. Pierwszym etapem było wyłonienie grupy pacjentów z ZCS, co z uwagi na rzadkość choroby było zadaniem trudnym. Udało się dotrzeć do grupy 45 chorych, którzy obecnie pozostają w leczeniu w tutejszej Poradni Chorób Autoimmunologicznych. Następnie zaplanowano i przeprowadzono badania, których wyniki ukazały się drukiem w zagranicznych czasopismach medycznych i stanowią podłoże do przedkładanej rozprawy habilitacyjnej.

Na rozprawę składa się łącznie siedem prac, z czego pięć stanowią oryginalne prace badawcze. Jako wstęp wykorzystano pracę poglądową o ZCS opublikowaną na zaproszenie w renomowanym poglądowym czasopiśmie alergologicznym: *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* w 2011 roku. W pracy tej szczegółowo przedstawiono dostępne aktualne informacje na temat patogenezy, obrazu klinicznego oraz leczenia ZCS. Kolejne trzy prace badawcze opisują zajęcie układu oddechowego. Pierwsza praca opublikowana w *Clinical Rheumatology* stanowi retrospektywną analizę występowania zmian płucnych w przebiegu początkowego okresu ZCS. Szczegółowo omówiono w niej zarówno objawy kliniczne jak i zmiany radiologiczne widoczne w radiogramach oraz w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej. Podjęto również próbę wyłonienia, w oparciu o materiał własny oraz wcześniejsze prace, najbardziej charakterystycznych zmian dla ZCS, które mogą ukierunkować właściwe postawienie rozpoznania.. W drugiej pracy opublikowanej w *Journal of Asthma* omówiono przebieg, stopień ciężkości oraz kontroli astmy w przebiegu choroby w zależności od poszczególnych etapów ZCS. Z uwagi na znaczną częstość współistnienia astmy z ZCS, jest to problem ważny, który wcześniej opisywany był jedynie sporadycznie; nigdy kompleksowo.

Często napotykanne trudności z trafnym postawieniem diagnozy ZCS, z uwagi na podobieństwo do innych postaci astmy i zespołów hypereozynofilowych, skłoniły autora do poszukiwania charakterystycznej substancji - biomarkera, który mógłby w przyszłości pomóc w diagnostyce różnicowej. Z uwagi na stwierdzone we wcześniejszych badaniach bardzo częste zajęcie układu oddechowego (zarówno astma jak i zmiany śródmiąższowe płuc występowały u prawie wszystkich pacjentów) jako najbardziej stosowny do analizy uznano materiał pobrany z dróg oddechowych. Analizowano zarówno popłuczyny oskrzelowe pobrane podczas bronchoskopii, jak również kondensaty wydychanego powietrza, uzyskane

w sposób nieinwazyjny. W materiałach tych obecne są zarówno komórki np. eozynofile, jak i substancje przez nie wydzielane w tym liczne cytokiny, swoiste białka i pochodne kwasu arachidonowego. Analiza tych ostatnich leżała u podstaw pracy opublikowanej w *Clinical & Experimental Allergy*.

Kolejne dwie prace dotyczą zmian w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na ZCS. Praca opublikowana w *Circulation Journal* stanowi kompleksowe przedstawienie zajęcia serca u pacjentów z ZCS będących w stanie remisji choroby podstawowej, w oparciu o różnorodne techniki badawcze, zaczynając od EKG i próby wysiłkowej a kończąc na badaniu techniką rezonansu magnetycznego. U chorych bez niewydolności serca wykonana została dodatkowo analiza zmienności dobowej rytmu serca, jako odzwierciedlenie zaburzeń naczyniowo-sercowych o podłożu autonomicznym. Praca ta została opublikowana w *Scandinavian Journal of Rheumatology*.

Na zakończenie przedstawiono przypadek kliniczny pacjentki z ZCS, u której współistniały zarówno niewydolność serca jak i astma o ciężkim przebiegu. Przedstawiono zastosowanie wcześniej opisywanych technik, w tym rezonansu magnetycznego w diagnostyce i postępowaniu w takich sytuacjach klinicznych. Opis ten został opublikowany w *Allergy*.

Wnioski i podsumowanie pracy:

Główne wnioski wynikające z przedstawionych badań:

1. Zespół Churga i Strauss jest rzadką chorobą z kręgu zapaleń naczyń, którego patogenezą nie jest w pełni poznana. W przebiegu choroby często dochodzi do zajęcia nie tylko układu oddechowego, lecz także krążenia. Manifestacja choroby w układzie krążenia pogarsza rokowanie, stąd waga jego wczesnego wykrycia.

2. Zajęcie układu oddechowego u pacjentów z ZCS w początkowej fazie choroby jest bardzo częste. Zmiany wykryto u wszystkich pacjentów w badaniu tomografii płuc o wysokiej rozdzielczości, podczas gdy radiogramy klatki piersiowej cechowały się mniejszą czułością (negatywny wynik w ok. 30%). Najczęściej obserwowano zmiany o typie „mlecznego szkła” i zagęszczenia/konsolidacje miąższowe. Przy współistnieniu innych charakterystycznych dla choroby objawów (głównie eozynofilia i astma) należy w diagnostyce różnicowej zawsze uwzględnić ZCS.

3. Astma niemal zawsze współistnieje z ZCS. Charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, z zajęciem zatok przynosowych i jest trudna w kontroli. Najczęściej zaostrzenia obserwuje się w okresie pojawienia się fazy zapalenia naczyń. Wraz z rozpoczęciem leczenia ZCS ciężkość astmy, ilość zaostrzeń oraz stopień kontroli ulegają poprawie.

4. U Pacjentów z ZCS obserwuje się znacznie większe ilości metabolitu kwasu arachidonowego, jakim jest 12-HETE w kondensatach wydychanego powietrza i popłuczynach oskrzelowych w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób, astmatyków i pacjentów z zespołem hypereozynofilowym. Metabolit ten charakteryzuje się dużą czułością i swoistością w diagnostyce różnicowej ZCS. Odkrycie to może pomóc w lepszym zrozumieniu patogenezы choroby i w łatwiejszym jej diagnozowaniu.

5. Zajęcie serca w ZCS jest bardzo częste i przy zastosowaniu szerokiego panelu badań diagnostycznych sięga nawet 90%. Najbardziej czułą metodą w wykrywaniu zmian w sercu jest rezonans magnetyczny. Ma to o tyle duże znaczenie, że większość pacjentów nie zgłasza dolegliwości ze strony układu krążenia lub są one mylone z dolegliwościami pochodzącymi z układu oddechowego. Co ciekawe, objawy aktywnie toczącego się procesu zapalnego widoczne w rezonansie magnetycznym serca, obecne były u ponad 25% pacjentów będących

w stanie remisji choroby podstawowej. W związku z powyższym, badanie rezonansu magnetycznego powinno być wykonywane u większości pacjentów z ZCS i może nieść ze sobą duże implikacje terapeutyczne.

6. Zajęcie serca dokumentuje dodatkowo upośledzona dobową zmienność rytmu serca stwierdzana w analizie HRV dokonanej na podstawie 24-godzinnego monitorowania holterowskiego. Jest to najprawdopodobniej wynikiem upośledzenia czynności składowej autonomicznej układu sercowo-naczyniowego i może mieć wpływ na większą częstość występowania groźnych zaburzeń rytmu w ZCS.

Podsumowując, Zespół Churga i Strauss, jest rzadką chorobą o nieznanym patogenezie, w przebiegu której u niemal wszystkich pacjentów dochodzi zarówno do zajęcia układu oddechowego jak i krążenia. Wczesne rozpoznanie może zapobiec wielu późniejszym powikłaniom jak na przykład niewydolności serca, jak również pozwala uzyskać lepsze rezultaty leczenia. Badaniem, które umożliwia wczesne wykrycie zmian w obrębie mięśnia sercowego jest rezonans magnetyczny, który powinien być wykonany u większości pacjentów z ZCS, niezależnie od stadium i aktywności choroby. Duże nadzieje diagnostyczne niesie nieinwazyjna metoda analizy kondensatów wydychanego powietrza, a związkiem który może w przyszłości pomóc w trafnym postawieniu diagnozy jest pochodna kwasu arachidonowego 12-HETE.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Analiza bibliometryczna:

Łączna ilość publikacji naukowych: 41 prac, w tym pierwszy autor w 17.

Wskaźnik Impact Factor: 107

Ilość cytowań: 300 (wg. ISI Web of Science – styczeń 2012)

Wskaźnik KBN/MNiSW: 570

39 doniesień na Konferencjach (26 na konferencjach międzynarodowych; 13 na krajowych)

Autor lub współautor 1 publikacji popularno-naukowej

Autor lub współautor 20 rozdziałów w podręcznikach medycznych i naukowych (19 w krajowych; 1 w międzynarodowym)

Wskaźnik Hirsha wg. bazy Web of Science: 5

b) Staże krajowe i zagraniczne

Staże krajowe:

- 2002 oraz 2007 rok – dwukrotnie trzymiesięczny pobyt w I Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej. Staż ukierunkowany na nawiązanie współpracy naukowej pomiędzy Uniwersytetem Jagiellońskim i Śląskim Uniwersytetem Medycznym - zakończony wspólnymi dwoma publikacjami, w tym jedną w *J Thorac Cardiovasc Surg*.

Staże zagraniczne i współpraca międzynarodowa:

1997- Wielka Brytania, Londyn, University College Hospital, 3 miesięczny staż kliniczny.

2001- USA, Boston, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, 3 miesiące.

Praca pod kierownictwem Profesora Charlesa Sehana nad rolą eikozanoidów, a w szczególności leukotrienów i lipoksyn w astmie oskrzelowej. Badania naukowe zakończone współautorstwem dwóch publikacji w tym jednej w *Nature Medicine* (IF 28.7).

2002- Wielka Brytania, Cambridge, Clinical Pharmacology Unit, 3 miesiące, badania naukowe; poszerzenie umiejętności laboratoryjnych technik badawczych. Praca nad genetycznym podłożem nadciśnienia tętniczego w chorobie Conna.

2010 – Kanada, Hamilton, Ontario, McMaster University. Trzytygodniowy pobyt o charakterze naukowym. Nawiązanie współpracy pomiędzy Uniwersytetem McMaster i Uniwersytetem Jagiellońskim w dużym międzynarodowym projekcie dotyczącym powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów operowanych z przyczyn pozasercowych (VISION study). Główny badacz na Polskę- badanie niekomercyjnie - uniwersyteckie.

c) Członkostwa w Towarzystwach Naukowych/Recenzent w czasopismach naukowych:

Członek: European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI), European Respiratory Society (ERS), Towarzystwa Internistów Polskich (TIP), Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT)

Recenzent

Recenzent w ponad 10 czasopismach naukowo-badawczych w tym m.in. w: *American Heart Journal*; *International Journal of Medicine*, *Intensive care medicine*, *Journal of Clinical Apheresis*, *Archives of Dermatological Research*, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, *Kardiologia Polska*.

d) Nagrody i wyróżnienia

2004 - Wyróżnienie przyznane przez Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za pracę Doktorską pt: „Fenotyp astmy oskrzelowej związany z polimorfizmem 765G>C regionu promotorowego genu dla cyklooksygenazy-2”

2005 - Nagroda im profesora Marka Sycha przyznana za najlepszą pracę doktorską przez Krakowskie Towarzystwo Lekarskie

2006 - Nagroda Fundacji na rzecz nauki Polskiej dla młodych naukowców, Warszawa.

2011- Najlepszy opiekun koła naukowego. Nagroda przyznawana przez studentów UJCM

2011- Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców, MNiSW Warszawa

e) Udział w projektach i grantach badawczych

1) Praca własna: "Polimorfizmy cyklooksygenazy-2 a rozwój i przebieg choroby obturacyjnej płuc" - WŁ/NKL/89/L. 2005-2006

Rola: Kierownik projektu

Statut pracy: praca zakończona

Podsumowanie pracy: 2 publikacje – obie w *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (IF 9.2) 2004;114(2):248-53 oraz 2005;116(1):221-3.

2) Praca własna K/ZDS/000358 : "Funkcjonalny polimorfizm genu dla receptora prostaglandyny E2 u chorych na astmę" 2008-2010

Rola: Kierownik projektu

Statut pracy: praca zakończona

Podsumowanie pracy: publikacja w *Thrombosis Hemostasis* (IF 4.45) 2008;100(5):893-8.

3) Grant z MNiSW – 2010 N N402 083939: „Niedokrwienie mięśnia sercowego u chorych operowanych z przyczyn pozasercowych- analiza czynników wpływających na okołooperacyjną niestabilność blaszki miażdżycowej”.

Jest to podprojekt do dużego badania wielośrodkowego pod kierownictwem Uniwersytetu MacMaster w Kanadzie, którego jestem głównym badaczem (PI) na Polskę.

Rola: Kierownik projektu;

Statut pracy: praca w trakcie realizacji 2010-2013

Podsumowanie pracy: 1 praca *Clinical Biochemistry*. 2011; 44(12):1021-4. (IF 2.6)

4) Grant luventus plus – MNiSW -2011 IP2010 040470: „Przebieg kliniczny, uwarunkowania genetyczne oraz zaburzenia w układzie immunologicznym w zespole Churga i Strauss”.

Rola: Kierownik projektu

Statut pracy: praca zakończona

Podsumowanie pracy: 2 prace: *Clin rev allergy immunol* (IF 3.5) Epub ahead of print i *Kardiologia Polska* (IF 0.58) 2011; 69(11):1143-9

5) Grant luventus Plus – MNiSW- 2012 (grant przyznany w dniu 12.12.2011- brak numerów grantu w momencie składania wniosku): „Eikozanoidy oznaczane w kondensatach wydechowych od pacjentów z pierwotnymi układowymi chorobami naczyń, jako markery choroby”

Rola: Kierownik projektu

Statut: rozpoczęcie projektu w styczniu 2012 roku

f) Najważniejsze osiągnięcia poznawcze i zastosowanie praktyczne:

1) współudział w określeniu roli lipoksyny A (4) – metabolitu kwasu arachidonowego w zapaleniu obejmującym układ oddechowy u pacjentów chorych na astmę oskrzelową. Praca opublikowana w Nature Medicine. W przyszłości może to umożliwić zastosowanie pochodnych lipoksyny, w tym jej trwałego analogu LX-A4 w leczeniu pacjentów z astmą. Obecnie trwają prace kliniczne nad zastosowaniem pochodnych LX-A4 jako środka terapeutycznego.

2) Ocena roli częstego polimorfizmu dla cyklooksygenazy-2 (G-765-C) u pacjentów chorych na astmę oskrzelową. Wykrycie wpływu polimorfizmu na produkcję prostaglandyn in vitro. Praca opublikowana w Journal of Allergy and Clinical Immunology.

3) Wykrycie wpływu polimorfizmów genu dla cyklooksygenazy-2 oraz receptora dla Prostaglandyny E2 na przebieg choroby niedokrwiennej serca. Praca opublikowana w Thrombosis Haemostasis.

Zastosowanie praktyczne (ad 2 i 3): W przyszłości oznaczenia genetyczne obejmujące szeroki panel genów odpowiedzialnych za powstawanie zarówno astmy jak i choroby niedokrwiennej serca mogą mieć zastosowanie praktyczne w diagnozowaniu i leczeniu tych chorób.

4) Znaczny wkład w lepsze poznanie patogenety zespółu Churga-Strauss. W ciągu ostatnich lat opublikowane 16 prac w czasopismach międzynarodowych dotyczących tego rzadkiego schorzenia. Podsumowanie cyklu prac w artykule poglądowym w jednym z czołowych czasopism poglądowych alergologicznych (2011): Clin Rev in Allergy and Immunology

