

## **Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia habilitacyjnego Dr Katarzyny Neubauer**

Recenzent:

Prof. dr hab. Piotr Socha

Instytut 'Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka'

Al. Dzieci Polskich 20

04-730 Warszawa

### **Recenzja**

Recenzji poddano dokumentację przesłaną w formie wydruku oraz elektronicznej - autoreferat, wykaz publikowanych prac, analizę biometryczną, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki. Przekazana dokumentacja pod względem zawartości jest kompletna.

Recenzję podzielono na 2 części- 1/ocenę dorobku naukowego, osiągnięć zawodowych, organizacyjnych i dydaktycznych, prowadzenia projektów badawczych oraz 2/ recenzję osiągnięcia naukowego przedstawionego w formie 7 publikacji oryginalnych i 1 pracy poglądowej.

Recenzja osiągnięcia naukowego opiera się na własnej wiedzy eksperckiej recenzenta w zakresie gastroenterologii oraz obiektywnych wskaźników aktywności naukowej (publikacje).

Recenzja dorobku naukowego oparta została na standardach oceny dorobku naukowego w dziedzinie medycyny.

### **Ocena aktywności zawodowej, naukowej, umiejętności organizacyjnych oraz prowadzenia projektów badawczych**

Autoreferat w formie skróconej opisuje rozwój zawodowy i naukowy habilitantki. Doktor Katarzyna Neubauer pracuje od początku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu (odpowiednio jako asystent i adiunkt w Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii).

W 2004r otrzymała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim po obronie pracy pt. 'Uchyłkowatość jelita grubego w materiale Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii AM we Wrocławiu' pod kierunkiem Prof. Leska Paradowskiego.

## **Działalność naukowa**

Działalność naukowa wiąże się głównie z tematyką gastroenterologiczną, a szczególnie nieswoistymi zapaleniami jelit i rakiem jelita grubego. Najważniejsze osiągnięcia naukowe zostały zebrane w 7 publikacji oryginalnych i 1 pracy pogładowej i przedstawione jako habilitacyjne osiągnięcie naukowe, które zostało zrecenzowane niezależnie.

Analiza bibliometryczna przekazana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz krótkie przedstawienie w formie omówienia pozostałych osiągnięć badawczych pokazują ważne osiągnięcia publikacyjne i wysokie wskaźniki publikacyjne.

Habilitantka poza osiągnięciem naukowym opublikowała łącznie 24 pełne oryginalne prace recenzowane w czasopismach z IF (w czterech jest pierwszym autorem) oraz 20 prac oryginalnych bez IF. Ponadto jest autorem 4 prac pogładowych z IF i 19.- bez IF. Opublikowała też 2 opisy przypadków w czasopismach bez IF i 10 rozdziałów w polskich książkach. Sumaryczna punktacja IF prac pełnotekstowych wynosi 50,391 (łącznie z pogładowymi). Sumaryczna punktacja KBN/MNiSW wszystkich prac pełnotekstowych wynosi 841 pkt.

Dokumentacja nie została przygotowana z podziałem na dorobek naukowych przed- i po doktoracie, w związku z tym nie analizowano proporcji aktywności naukowej w tych okresach.

Całkowita liczba cytowań wg. Web of Science (z uwzględnieniem osiągnięcia habilitacyjnego) wynosi 411 (bez autocytowań) i jest wysoka, co odzwierciedla też wysoki wskaźnik Hirscha, który wynosi 13 (według WoS Core Collection). Liczba cytowani z bazy Scopus jest wyższa i wynosi 566 a indeks Hirscha 15. Wskaźniki te odpowiadają nawet wymaganiom o wniosek o tytuł profesora w wielu ośrodkach badawczych.

Tematyka pozostałych prac badawczych nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dotyczy przede wszystkim nieswoistych zapaleń jelit, nowotworów jelita grubego, choroby uchyłkowej jelita grubego i żywienia.

Nieswoiste choroby zapalne jelit są głównym tematem cyklu habilitacyjnego, jednak poza cyklem również pojawiły się ważne publikacje autorstwa dr Neubauer, w których oceniała inne markery tych chorób. Zajmowała się stresem oksydacyjnym, oceniała enzymy antyoksydacyjne- takie jak paraoksonaza (PON1). Wykazała, że aktywna faza wiąże się ze spadkiem aktywności PON1, która koreluje ze skalami ocen aktywności klinicznej. Co ciekawe, nie stwierdzono związku między aktywnością PON1 a stężeniem większości

badanych wykładników peroksydacji lipidów, z wyjątkiem nadtlenków lipidów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i utlenionymi cząsteczkami LDL w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Ciekawa jest też obserwacja dotycząca markera nadtlenków lipidowych- MDA, który cechował się wysoką mocą diagnostyczną jako ogólny marker IBD i bardzo dobrą jako marker aktywnego IBD.

Pracowała w zespole badawczym, który zajmował się także oceną statusu i znaczenia klinicznego i diagnostycznego wybranych czynników angiogennych – płytkopochodnego czynnika wzrostu, metaloproteinazy macierzy pozakomórowej 9 (MMP9) oraz midkiny- wyniki zostały opublikowane w czasopismach z IF i należą do pionierskich w tym zakresie.

Ciekawe badania dotyczą midkiny, wielofunkcyjnej cytokiny o właściwościach prozapalnych i angiogennych, wskazywanej jako marker nowotworowy. Badacze w zespole z dr Neubauer wykazali, że wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego, w remisji i w fazie aktywnej, towarzyszy wzrost stężenia midkiny, który koreluje z aktywnością kliniczną choroby, ostrością stanu zapalnego i potencjałem angiogennym. Midkina okazała się być lepszym niż CRP markerem ogólnym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz markerem aktywnej fazy choroby. Podobnie w chorobie Leśniowskiego-Crohna midkina okazała się być lepszym markerem aktywnej choroby niż CRP, choć różnica w mocy diagnostycznej między markerami była mniejsza niż obserwowana we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Badacze poddali ocenie midkinę również w sepsie i wskazali na możliwość wykorzystania oznaczeń midkiny w różnicowaniu SIRS i sepsy, w monitorowaniu pacjentów z sepsą pod kątem zagrożenia niewydolnością krążeniowo-oddechową i wstrząsem septycznym oraz do identyfikacji sepsy Gram+.

Kolejnymi markerami ocenianymi w IBD były transferyna i interleukina-9 (IL-9). Ponownie ciekawa jest obserwacja że zaostreniu nieswoistych zapaleń jelit towarzyszy spadek stężenia transferyny. Podobnie badacze zwrócili uwagę, że stężenie IL-9 jest wyższe w nieswoistych zapaleniach jelit w remisji i dodatkowo wzrasta znamienne w fazie aktywnej choroby. Cytokina ta jest ciekawa, gdyż jej wydzielanie wiąże się z nowym podtypem limfocytów T pomocniczych. Stężenie IL-9 jedynie w słabym stopniu odzwierciedla aktywność kliniczną, ale bardzo silnie koreluje z aktywnością endoskopową wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Stężenie tej cytokiny było wyższe u pacjentów z IBD, którym towarzyszy wyniszczenie.

W swoich badaniach wzięła również pod uwagę podłoże molekularne IBD – oceniała ekspresję genu *CARD15* u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wykazała, że

czynnikami wpływającymi na ekspresję tego genu były czas trwania choroby oraz wiek pacjentów.

Kolejny kierunek prac badawczych dotyczył nowotworów jelita grubego. Oceniała wartość kliniczną czynników proangiogennych w raku jelita grubego. Ocenie poddała sulfatazy, wskazując na większy wzrost aktywności w przypadku pacjentów z gruczolakami w porównaniu do pacjentów z gruczolakorakami, co może wskazywać na związek tej grupy enzymów z wczesnymi etapami transformacji nowotworowej. Podobnie jak w IBD oceniała midkinę w nowotworach jelita grubego. Stężenie midkiny było wyższe u pacjentów z gruczolakorakami niż gruczolakami, odwrotnie niż w przypadku sulfataz. Midkina okazała się też być lepszym markerem raka niż CEA.

Oceniała też związek IL-7 z przerzutowaniem raka .

Zajmowała się również nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badała czynniki angiogenne i ich związkiem z wyniszczeniem i niedokrwistością oraz wpływem ogólnoustrojowej hipoksemii na ich sekrecję w nowotworach przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Oceniała tu podobnie midkinę oraz VEGF-C , wskazując na wzrost wydzielania midkiny, VEGF- i IL-8, który w różnym stopniu odzwierciedlał zaawansowanie choroby i obecność przerzutów w węzłach chłonnych i przerzutów odległych. W kolejnych pracach zespół badawczy, w którym pracuje wykazał związek występowania wyniszczenia lub niedokrwistości u pacjentów z nowotworami przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego z wzrostem wydzielania czynników angiogennych oraz cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy.

Kolejny cykl prac poświęcony jest uchyłkowatości jelita grubego, której dotyczyła rozprawa doktorska. Ta tematyka została opracowana głównie w aspekcie klinicznym. Dr Neubauer oceniała częstość występowania i lokalizację uchyłków jelita grubego na podstawie blisko 2000 badań radiologicznych jelita grubego. Na podstawie analizy ponad 3000 badań kolonoskopowych stwierdziła, że uchyłki należą do najczęstszych patologii stwierdzanych w badaniach endoskopowych jelita grubego, najczęściej umiejscowione są w esicy i zstępnicy, a w ponad 20% przypadków towarzyszą im polipy. Jest również autorem rozdziału ***Dieta w uchyłkowatości jelita grubego*** w monografii *Żywność w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolicznych*.

Żywność stanowi ważny element diagnostyki i leczenia chorób przewodu pokarmowego- ta tematyka znalazła się również w zasięgu zainteresowań badawczych Dr Neubauer. Prowadziła badania dotyczące znaczenia czynników żywieniowych w nieswoistych zapaleniach jelit i zespole jelita nadwrażliwego. Uczestniczy w projekcie „Polska adaptacja i

walidacja kwestionariusza PG-SGA”, który dotyczy adaptacji językowej i kulturowej oraz walidacji kwestionariusza PG-SGA (*Patient Generated - Subjective Global Assessment*).

W dorobku naukowym brakuje tylko staży zagranicznych (odbyła kilkudniowe szkolenie) i udziału jako główny wykonawca lub kierownik w dużych projektach badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych (nie- uniwersyteckich) i nie będących sponsorowanymi badaniami klinicznymi. Brała jednak udział w innych projektach badawczych:

1. jako kierownik zadań/projektów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pt. Nowe biomarkery w chorobach układu pokarmowego i Epidemiologia nieswoistych zapaleń jelit na Dolnym Śląsku, 2015-2018
2. jako badacz w kilku projektach badawczych, w tym NCN
3. jako kierownik badania pt. Visfatyna i inne adipocytokiny w nieswoistych zapaleniach jelit, 2011- 2014, „Programu Rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu”, w ramach projektu współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Jej działalność dydaktyczna była bezpośrednio związana z zatrudnieniem na Uniwersytecie Medycznym-organizuje i prowadzi ćwiczenia kliniczne oraz wykłady z: chorób wewnętrznych (gastroenterologia) dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego i English Division, dietetyki dla studentów III i V roku Wydziału Lekarskiego i English Division, żywienia do- i pozajelitowego oraz żywienia w chorobach przewodu pokarmowego dla studentów V roku dietetyki Wydziału Nauk o Zdrowiu. W 2018 roku otrzymała Nagrodę indywidualną II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej - za osiągnięcia dydaktyczne związane z opieką nad Studenckim Kołem Naukowym dla studentów English Division przy Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii i udział w organizacji corocznej konferencji Studencka Jesień Gastrologiczna.

Działalność dydaktyczna była również związana z konferencjami naukowymi- była wykładownicą między innymi podczas Kongresów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, cyklicznych konferencji Wrocławska Wiosna Gastroenterologiczna oraz Żywnienie, Zdrowie i Choroby. Konferencje stały się również miejscem jej działalności organizacyjnej- była członkiem komitetów naukowych konferencji oraz sekretarzem i wiceprzewodniczącą komitetu naukowego konferencji Żywnienie, Zdrowie i Choroby. Jest członkiem Rady

Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Na uwagę zasługuje jej działalność w komitetach redakcyjnych czasopism naukowych- jest Sekretarzem Redakcji i redaktorem tematycznym czasopisma *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (IF 1,262) oraz zastępcą Redaktora Naczelnego czasopisma *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne*. W latach 2006-2012 była członkiem Redakcji czasopisma *Gastroenterologia Polska*.

Była promotorem pomocniczym w rozprawie doktorskiej „Przydatność oznaczania makroenzymów metodą precypitacji w PEG w diagnostyce laboratoryjnej”. Była również kilkakrotnie promotorem i recenzentem prac magisterskich na kierunku dietetyka Wydziału Nauk o Zdrowiu UM we Wrocławiu.

**Osiągnięcie habilitacyjne: „Znaczenie kliniczne i diagnostyczne wybranych markerów biochemicznych i immunologicznych w nieswoistych zapaleniach jelit”.**

Osiągnięcie habilitacyjne zostało przedstawione jako cykl 8 prac- należy podkreślić, że jest pierwszym autorem 6 zamieszczonych publikacji, a w 2 występuje jako 2 autor. Sumaryczny IF jest wysoki i wynosi 21,383, a wszystkie czasopisma mają znaczącą pozycję naukową. Całkowita punktacja MNiSW wynosi 192 punkty.

Prace spełniają wymogi cyklu, gdyż są ściśle związane tematycznie- jako prace oryginalne lub poglądowe oceniają wybrane markery IBD.

Tematyka prac stanowi centrum zainteresowań gastroenterologii- dotyczy stosunkowo częstych chorób stanowiących wyzwanie kliniczne współczesnej medycyny. Jednym z podstawowych problemów klinicznych jest odpowiednia diagnostyka i monitorowanie tych chorób- dlatego poszukiwanie odpowiednich markerów ma duże znaczenie zarówno naukowe jak i praktyczne. Oceniano markery nie tylko pod kątem diagnostycznym, ale również jako wskaźniki gojenia śluzówki i wykładniki aktywności klinicznej IBD. Wybrane markery, jak fosforybozylotransferazę nikotynamidu (Nampt) odniosła też do raka jelita grubego, stanowiącego jedno z najpoważniejszych powikłań nieswoistych zapaleń jelit.

Pierwsze trzy prace cyklu (w tym jedna poglądowa) dotyczą multipotencjalnego białka o aktywności enzymatycznej fosforybozylotransferazy nikotynamidu (Nampt), czynnika

wzrostu stymulującego dojrzewanie limfocytów pre-B (PBEF-1) oraz adipokiny – wisfatyny. Markery zostały ocenione zarówno na poziomie ogólnoustrojowym, jak i lokalnie w jelicie.

W pracy pogładowej autorzy opisali rolę badanych markerów w IBD i innych chorobach zapalnych. W pracy oryginalnej dokonano analizy *Nampt* (na poziomie białka i mRNA)- w dużych grupach pacjentów: u 113 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 127 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz w grupie kontrolnej 40 zdrowych ochotników i 20 pacjentów z IBS (w podgrupach oceniono ekspresję *Nampt* w leukocytach i jelicie grubym). Wykazano znamienne wyższe stężenia i ekspresje u chorych z aktywną chorobą w porównaniu z pacjentami z IBS, korelacje z aktywnością kliniczną i endoskopową choroby we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz ze stężeniem CRP, odczynem opadania krwinek czerwonych i cytokinami prozapalnymi. W chorobie Leśniowskiego-Crohna większość z wymienionych zależności była nieznamienne.

Autorka podobnie *Nampt* badała w krwi i tkance w raku jelita grubego, wykazując wzmożoną ekspresję w guzie w stosunku do sąsiadującej tkanki i związek z przerzutami do węzłów chłonnych oraz z przerzutami odległymi. Na poziom ekspresji w leukocytach, a przede wszystkim w tkance jelita, miała wpływ niedokrwistość.

Dwie kolejne prace cyklu, stanowiącego osiągnięcie, zostały poświęcone czynnikom immunomodulującym. Badania objęły 42 pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit oraz 22 osoby zdrowe. Oznaczano stężenie mediatorów pro- i anty-apoptotycznych: cytochromu c, kaspazy 9, Bcl-2 oraz p53, których stężenie w IBD było obniżone. Aktywność kliniczna wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wiązała się z silniej wyrażonym spadkiem stężenia Bcl-2 oraz kaspazy 9, a choroby Leśniowskiego-Crohna – ze wzrostem stężenia cytochromu c.

Kolejna praca oceniała cytokiny i czynniki wzrostu związane z eozynofilami. Wśród nich przebadła cytokiny kluczowe dla proliferacji i różnicowania eozynofilów-czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF); interleukinę-5; interleukinę-4 itp. Badaniem objęto bardzo dużą liczbę 194 pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit lub zespołem jelita nadwrażliwego, oraz 83 osoby zdrowe. Wykazała, że stężenie ocenianych cytokin i czynników wzrostu związanych z eozynofilami było wyższe u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit w porównaniu z osobami zdrowymi, z wyjątkiem eotaksyny i IL-4, których stężenie było wyższe wyłącznie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. IL-8 okazała się bardzo dobrym markerem różnicującym nieswoiste zapalenie jelit i zespół jelita nadwrażliwego.

Kolejne trzy prace cyklu stanowiącego osiągnięcie dotyczyły markerów zaburzenia równowagi redukcyjno-oksydacyjnej. Ocenie poddano akumulację zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPP), wykazując, że u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit dochodzi do akumulacji AOPP. Stopień akumulacji odzwierciedlał aktywność kliniczną choroby w przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz w obu fenotypach IBD- nasilenie stanu zapalnego. Jednakże przydatność oznaczania stopnia akumulacji AOPP jako markera nieswoistych zapaleń jelit okazała się niższa niż w przypadku CRP. W drugiej pracy oceniała aktywności głównych enzymów antyoksydacyjnych erytrocytów, do których należą dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza oraz peroksydaza glutationowa (GPx). Badaniem objęto podobnie jak w poprzednich pracach duże liczbowo grupy- 174 pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit oraz 105 osób zdrowych. Wykazano spadek aktywności katalazy i GPx, który dodatkowo pogłębiał się u pacjentów z niedokrwistością. Kolejna praca uwzględniła niskocząsteczkowe antyoksydanty osocza, takie jak kwas moczowy i wolne grupy tiolowe oraz ogólny indeks wydolności antyoksydacyjnej osocza, wskazując na ich obniżony poziom w IBD. Wykazano wartość tych antyoksydantów, w szczególności parametru ogólnej wydolności antyoksydacyjnej osocza, jako markerów gojenia śluzówki. Wyniki pracy sugerują, że stres oksydacyjny towarzyszący IBD jest dodatkowo nasilany przez glikokortykosteroidy.

W swoich pracach habilitantka posługiwała się obserwacyjnymi badaniami klinicznymi. W tym zakresie wykazała się dobrą znajomością metodologii badawczej, wykorzystwała różne metody analizy danych i umiejętnie interpretowała wyniki badań. Grupy badanych były odpowiednio dobrane pod względem liczby do stawianych pytań badawczych. Postawiła ważne pytania kliniczne i patogenetyczne, a uzyskane wyniki mają istotny wkład w rozwój wiedzy nt roli stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych i odpowiedzi immunologicznej w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Należy podkreślić aspekt praktyczny prac, które wskazują na potencjalne wykorzystanie praktyczne badanych markerów.

Wszystkie prace zostały poddane procesowi recenzji w uznanych czasopismach medycznych, które uwzględniły zarówno aspekty oryginalności pracy i stawianych pytań badawczych, jak i metodologii oraz aspektów etycznych. Proces wcześniejszej recenzji pozwolił na wyjaśnienie i wyeliminowanie istotnych błędów lub wątpliwości, dlatego nie zgłaszam istotnych zastrzeżeń do publikowanych prac.

W podsumowaniu należy podkreślić główny udział habilitantki w całym cyklu prac. Prace mają charakter badań obserwacyjnych. Habilitantka wykazała się dobrą znajomością



metodologii badawczej i planowania badań oraz metod statystycznych. Cały cykl publikacji stanowi ważny dorobek naukowy istotnie wpływający na postęp nauki w zakresie oceny markerów nieswoistych chorób zapalnych jelit.

### **Podsumowanie dorobku i osiągnięcia habilitacyjnego Dr Katarzyny Neubauer**

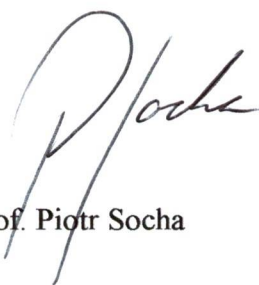
Przedstawiona do mojej oceny dokumentacja dotycząca dorobku naukowego i osiągnięcia habilitacyjnego pozwoliła na wnikliwą recenzję i wydanie opinii.

Mocną stroną Habilitantki jest ciekawy cykl habilitacyjny i wnikliwa ocena markerów nieswoistych chorób zapalnych jelit. Należy podkreślić wysoką wartość naukową przedstawionych publikacji.

Habilitantka miała też istotny udział w powstawaniu pozostałego dorobku naukowego, jest pierwszym autorem niektórych publikacji a w pozostałych odgrywała znaczącą rolę. Mocną stroną habilitantki jest również wysoka cytowalność prac i wysoki wskaźnik Hirscha.

Dotychczasowy rozwój naukowy i aktywność naukowa oraz znajomość warsztatu badawczego, stanowią podstawę do dalszej samodzielnej pracy badawczej.

Dorobek kandydatki oraz osiągnięcia habilitacyjne spełnia kryteria określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i dlatego mam zaszczyt wystąpić z poparciem wniosku o nadanie kandydatce stopnia doktora habilitowanego do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.



Prof. Piotr Socha

Warszawa, 3 stycznia 2020