

**Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Ul. Przybyszewskiego 49
60-355 POZNAŃ**

Poznań, 23 listopad 2019

***Profesor dr hab. Joanna Rymaszewska
Dziekan Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 5
50-345 WROCLAW***

Szanowna Pani Dziekan,

Bardzo dziękuję za możliwość wzięcia udziału w ocenie osiągnięć naukowych dr n. med. Katarzyny Neubauer, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego pt: „Znaczenie kliniczne i diagnostyczne wybranych markerów biochemicznych i immunologicznych w nieswoistych zapaleniach jelit”.

Dr n. med. Katarzyna Neubauer od 1998 roku, kiedy uzyskała dyplom lekarza medycyny na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich od tego czasu jest związana z Kliniką Gastroenterologii i Hepatologii tego Uniwersytetu. W tej Jednostce stawiała pierwsze kroki jako lekarz stażysta, w tej jednostce broniła swojej pracy na stopień doktora nauk medycznych. Tutaj też pracuje nieprzerwanie jako adiunkt od 2010 roku. Nie budzi więc żadnych wątpliwości znajomość problematyki osiągnięcia naukowego, którą określiła wspólnym tytułem: „ Znaczenie kliniczne i diagnostyczne wybranych markerów biochemicznych i immunologicznych w nieswoistych zapaleniach jelit”.

Problem nieswoistych zapalnych chorób jelit jest jednym z wiodących tematów współczesnej gastroenterologii, co wynika z rosnącej wciąż liczby chorych, zwłaszcza tych o trudnym przebiegu choroby, intensywnie postępujących metodach diagnostyki, a także nie łatwym zadaniu jakim jest terapia tych trudnych do leczenia przewlekłych chorób, dotyczących głównie młodych ludzi.

Osiągnięcie naukowe

Swoje osiągnięcie naukowe habilitantka oparła na 8 publikacjach. Cykl ten obejmuje 6 prac, w których jest pierwszym autorem i 2, w którym jest drugim autorem. Sumaryczny IF prac stanowiących cykl wynosi **21,383 (192 punkty MNiSW)**.

1.Katarzyna Neubauer, Iwona Bednarz-Misa, Ewa Wałęcka-Zacharska, Jarosław Wierzbicki, AntilAgrawal, Andrzej Gamian, Małgorzata Krzystek-Korpacka, *Oversecretion and overexpression of nicotinamidephosphoribosyltransferase/pre-B colony-enhancingfactor/visfatin in inflammatoryboweldiseasereflects the diseaseactivity, severity of inflammatoryresponse and hypoxia*, Int J Mol Sci 2019; 20, art.166 [23 s.]

IF=3.687; MNiSW=30.000

2.Katarzyna Neubauer, Iwona Bednarz-Misa, Dorota Diakowska, Bartosz Kapturkiewicz, Andrzej Gamian, Małgorzata Krzystek-Korpacka, *Nampt/PBEF/visfatinupregulation in colorectaltumors, mirrored in normaltissue and wholeblood of colorectalcancerpatients, isassociated with metastasis, hypoxia, IL-1 β , and anemia*. BioMed Res Int, 2015; 2015, art. ID 523930 [12s]

IF=2.134; MNiSW=20

3.Katarzyna Neubauer, MałgorzataKrzystek-Korpacka, *Visfatin/PBEF/Nampt and other adipocytokines in inflammatory bowel disease*. Adv ClinExp Med 2010; 19, 399-404

IF=0.103; MNiSW=13

4.Katarzyna Neubauer, Barbara Woźniak-Stolarska, MałgorzataKrzystek-Korpacka, *Peripheral lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease have altered concentrations of key apoptosis players: preliminary results*, BioMed Res Int 2018; 2018, art.4961753 [10 s.]

IF= 2.58; MNiSW= 25.000

5. Katarzyna Neubauer, Małgorzata Matusiewicz, Iwona Bednarz-Misa, Sabina Górńska, Andrzej Gamian, Małgorzata Krzystek-Korpacka, *Diagnostic potential of systemic eosinophil-associated cytokines and growth factors in IBD*, Gastroenterol Res Pract 2018; 2018; art.7265812 [10 s.]
IF=1,859; MNiSW=20.000

6. Małgorzata Krzystek-Korpacka, Katarzyna Neubauer, Izabela Berdowska, Dorota Boehm, Bogdan Zieliński, Paweł Petryszyn, Grzegorz Terlecki, Leszek Paradowski, Andrzej Gamian, *Enhanced formation of advanced oxidation protein products in IBD*, Inflamm Bowel Dis 2008; 14, 794-802
IF=4,975; MNiSW=32

7. Małgorzata Krzystek-Korpacka, Katarzyna Neubauer, Izabela Berdowska, Bogdan Zieliński, Leszek Paradowski, Andrzej Gamian, *Impaired erythrocyte antioxidant defence in active inflammatory bowel disease: impact of anaemia and treatment*. Inflamm Bowel Dis 2010; 16, 1467-1475
IF=4,613; MNiSW=32

8. Katarzyna Neubauer, Radosław Kempniński, Małgorzata Matusiewicz, Iwona Bednarz-Misa, Małgorzata Krzystek-Korpacka, *Nonenzymatic serum antioxidant capacity in IBD and its association with the severity of bowel inflammation and corticosteroids treatment*. Medicina 2019; 55,88
IF=1,429; MNiSW=20

Celem badań zawartych w przedstawionym cyklu prac była ocena wybranych markerów biochemicznych i immunologicznych na poziomie ogólnoustrojowym w nieswoistych zapaleniach jelit (IBD). W pracach Habilitantka badała związek stężenia poszczególnych markerów z fenotypem IBD, aktywnością choroby, niedokrwistością oraz stosowanym leczeniem. Ponadto oceniła stężenie badanych markerów w odniesieniu do stężenia cytokin prozapalnych oraz markerów zapalenia, które są aktualnie wykorzystywane w praktyce klinicznej. Przeanalizowała też wartość potencjalnych markerów jako wskaźników gojenia śluzówki i wykładników aktywności klinicznej IBD oraz ich przydatność w diagnostyce różnicowej nieswoistych zapaleń jelit.

Na świecie na IBD choruje ponad 5 milionów osób, a wskaźniki zapadalności w ostatnich latach rosną. Nieswoiste, zapalne choroby jelit (wrzodziejące zapalenie jelita oraz choroba Leśniowskiego-Crohn'a) stanowią klasyczny model choroby złożonej, będącej wyzwaniem w obszarze badań naukowych i w praktyce klinicznej. Wielokierunkowe badania nad wciąż niejasną etiopatogenezą tych chorób, doprowadziły do sformułowania powszechnie akceptowanego poglądu, że do ich rozwoju, u osób predysponowanych genetycznie, prowadzi nieprawidłowa reakcja układu immunologicznego przewodu pokarmowego, która jest ukierunkowana na mikrobiotę jelitową,

a bodźcem ją wyzwalającym mogą być czynniki środowiskowe. Koncepcja „*IBD integrom*” ma pomóc w zrozumieniu i poznaniu patogenezы IBD, a co za tym idzie – w opracowaniu skutecznej terapii. Złożona natura tych chorób sprawia, że pacjenci z IBD to niezwykle zróżnicowana grupa osób, która może odnieść szczególne korzyści z indywidualizacji postępowania.

Zasady rozpoznawania nieswoistych zapaleń jelit opierają się na obszernych konsensusach *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*. Należy podkreślić, że IBD to choroby układowe i towarzyszą im liczne objawy pozajelitowe, z których najczęstszym jest niedokrwistość, rozpoznawana

u około 20% pacjentów. Stąd też, odrębne konsensusy organizacja ECCO poświęciła istotnym zagadnieniom związanym z IBD, w tym objawom pozajelitowym i niedokrwistości oraz nowotworem. W Polsce opublikowano Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego¹ i chorobą Leśniowskiego-Cohna², które uwzględniają zalecenia ECCO. Wspomniane zalecenia jednoznacznie podkreślają, że nie istnieje złoty standard w diagnostyce, a rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit stawiane jest w oparciu o obraz kliniczny, wyniki badań endoskopowych, obrazowych i histopatologicznych. Nie dysponujemy nieinwazyjnym markerem, który pozwala na zdiagnozowanie IBD.

W ostatnich latach dokonano się przedefiniowanie celów terapeutycznych w IBD z remisji klinicznej na gojenie zapalenia w obrębie śluzówki. Wykazano bowiem, że to właśnie gojenie śluzówki istotnie wpływa na przebieg choroby i jest lepszym markerem prognostycznym niż skale kliniczne. To ono, w stopniu większym niż remisja kliniczna, wiąże się z niższym ryzykiem zaostrzeń choroby, hospitalizacji i leczenia operacyjnego, jak również z niższym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Złotym standardem w ocenie gojenia śluzówki pozostaje badanie endoskopowe.

Prowadzone przez Habilitantkę badania dotyczą, nie tylko pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit, ocenianymi w odniesieniu do osób zdrowych, ale i pacjentów z rakiem jelita grubego i zespołem jelita nadwrażliwego. Wynika to z faktu, że osoby chorujące na nieswoiste zapalenie jelit mają wyższe w porównaniu z populacyjnym ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, na które wpływa nie tylko czas trwania choroby i jej zasięg, ale również współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i występowanie raka jelita grubego w rodzinie.



Nieswoiste zapalenia jelit charakteryzuje nie tylko niejasna etiopatogeneza, ale również brak idealnych testów diagnostycznych, zróżnicowana manifestacja kliniczna i szerokie spektrum powikłań jelitowych i pozajelitowych oraz rosnąca zapadalność. Coraz większe znaczenie medycyny precyzyjnej i wymienione cechy nieswoistych zapaleń jelit sprawiają, że w tych chorobach szczególnie istotne są badania nad wartością kliniczną i diagnostyczną markerów nieinwazyjnych, w tym biochemicznych i immunologicznych, których poszukuje się przede wszystkim wśród mediatorów szeroko rozumianej odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.

Z osiągnięcia naukowego, na które składa się 8 prac oryginalnych Habilitantka wyciągnęła następujące wnioski:

1. Nieswoistym zapaleniom jelit oraz rakowi jelita grubego towarzyszy lokalny i ogólnoustrojowy wzrost ekspresji i wydzielania wisfatyny/PBEF-1/Nampt, który odzwierciedla aktywność (IBD) i stopień zaawansowania choroby, w szczególności obecność przerzutów w węzłach chłonnych (rak jelita grubego).

2. Za wzrost ekspresji Nampt w tkance jelita, zarówno podczas nowotworzenia, jak i w stanie zapalnym odpowiada hipoksja i stan zapalny, a umiarkowanie podwyższoną ekspresję obserwuje się także w jelicie podczas regeneracji tkanki w fazie remisji oraz w makroskopowo prawidłowej tkance otaczającej guz.

3. Nieswoistym zapaleniom jelit towarzyszą nieprawidłowości w ekspresji mediatorów apoptozy w limfocytach obwodowych oraz nasilone wydzielanie czynników związanych z regulacją wzrostu, aktywacją i migracją eozynofili. Ponadto IBD towarzyszy stres oksydacyjny, wyrażający się akumulacją zaawansowanych produktów oksydacyjnego uszkodzenia białek (AOPP) w surowicy oraz spadkiem aktywności katalazy i peroksydazy glutationowej w erytrocytach pacjentów, a także obniżonym poziomem niskocząsteczkowych antyoksydantów osocza, takich jak kwas moczowy i wolne grupy tiolowe oraz ogólnego indeksu wydolności antyoksydacyjnej osocza.

4. Spadek stężenia wisfatyny/PBEF-1/Nampt, GM-CSF lub ogólnego indeksu wydolności antyoksydacyjnej osocza jest dobrym lub znakomitym wskaźnikiem gojenia śluzówki jelita u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a spadek aktywności erytrocytarnego izoenzymu peroksydazy glutationowej – markerem aktywności choroby w nieswoistych zapaleniach jelit.

5. Wzrost stężenia IL-8 jest znakomitym markerem różnicującym nieswoiste zapalenia jelit i zespół jelita nadwrażliwego, a jednocześnie oznaczane Bcl-2, cytochrom c i p53 cechuje dobra moc diagnostyczna w różnicowaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohn'a.

Pozostałe osiągnięcia naukowe

W podejmowanej przez Habilitantkę działalności naukowej wyróżnić można trzy główne nurty badawcze, z których pierwszy dotyczy poszukiwania potencjalnych markerów w chorobach przewodu pokarmowego i stanowi uzupełnienie i rozszerzenie tematyki prac ujętych w osiągnięciu, a kolejne dotyczą choroby uchyłkowej jelita grubego oraz zagadnień związanych z dietetyką i żywieniem.

Oprócz osiągnięcia naukowego Habilitantka jest autorką lub współautorką 33 publikacji oryginalnych oraz 10 rozdziałów w monografiach, podręcznikach, skryptach, o łącznej punktacji:

- Sumaryczny impactfactor według listy JournalCitationReports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **71,774**
- Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) **ogółem: 450; bez autocytowań: 411**
- IndeksHirschawedługbazy Web of Science (WoS): **h-index = 13.**

Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Dr n. med. Katarzyna Neubauer brała udział jako kierownik i badacz w 9 projektach badawczych:

1. Nowe biomarkery w chorobach układu pokarmowego (zadanie Objawy psychiczne i ich związek ze stężeniem wybranych biomarkerów u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit), 2018-2019, (ST.C130.18.011), Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; kierownik zadania i badacz
2. *Endocuff-assistierte vs. Kappen-assistierte vs. Standard-KoloskopiezurPolypendetektion: Einekontrollierte, randomisierteEuropäischeMultizenter-Studie*, 2016-2018, Helios Albert-Schweitzer-Klinik Northeim; badacz
3. *A new European Inception Cohort Study to examine prognostic factors in IBD*, 2015-teraz, badanieprowadzoneprzezEpidmiological Committee (EpiCom) organizacji European Crohn`s Colitis Organisation; badacz
4. *Epidemiologia nieswoistych zapaleń jelit na Dolnym Śląsku*, 2015-2018, (ST-906), Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; kierownik

5. Midkina, multipotencjalna cytokina, w nieswoistych zapaleniach jelit (choroba Crohn'a i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) - udział w patogenezie i regeneracji, potencjał diagnostyczny i terapeutyczny, 2011-2014, Narodowe Centrum Nauki, 2011/01/D/NZ5/02835; badacz

6. Zastosowanie inteligentnych baz danych w prognozowaniu postępów włóknienia wątroby u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, 2010-2014, Narodowe Centrum Nauki, NN 51946; badacz

7. Visfatoryna i inne adipocytokiny w nieswoistych zapaleniach jelit, 2011-2014, „Programu Rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu”, projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, nr projektu 1/POKL/4.1.1/2008; 1744; kierownik

8. Biochemiczne markery angiogenezy, limfangiogenezy, stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w chorobach nowotworowych przewodu pokarmowego i nieswoistych zapaleniach jelit, 2010-2012, (ST-345); Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; badacz

9. Zaburzenia wchłaniania, 2009-2011, (ST-392), Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; badacz

Habilitantka uzyskała jedną bardzo istotną nagrodę za doniesienie zjazdowe: Poster of Excellence, 2018, Komitet Naukowy UEGW, za doniesienie zjazdowe *“Mediators of apoptosis in circulating lymphocytes of IBD patients are decreased and Bcl-2 is an inaccurate marker of IBD”*

W swojej działalności naukowej Dr n. med. Katarzyna Neubauer wygłosiła 54 wykłady na konferencjach krajowych i zagranicznych. Brała też aktywny udział w 39 zjazdach zagranicznych oraz w 22 zjazdach krajowych, a także była członkiem w komitetach organizacyjnych 11 międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych.

Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych

Habilitantka była i jest członkiem w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism:

1. Advances in Clinical and Experimental Medicine (MNSiW=15; IF=1,262), 2008-teraz, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Sekretarz Redakcji, redaktor tematyczny

2. Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne (MNiSW= 5), 2016-teraz, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Zastępca Redaktora Naczelnego

3. Gastroenterologia Polska, 2006-2012, Cornetis, członek Redakcji

Jest także członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii od 2000 roku oraz członkiem zarządu Dolnośląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

Działalność dydaktyczna

Habilitationka jest adiunktem dydaktycznym w Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. 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. Jest osobą odpowiedzialną za przedmiot fakultatywny *Ultrasonography in gastroenterology*, który prowadzi i który cieszy się dużym zainteresowaniem studentów IV i V roku English Division. Jest też założycielem i opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii dla studentów English Division. Począwszy od pierwszej edycji jest członkiem komitetu organizacyjnego i naukowego konferencji Studencka Jesień Gastrologiczna. Opiekuje się studentami podczas praktyk wakacyjnych, również studentami zagranicznymi z *University of Medicine and Pharmacy of Tirgu Mures*, Rumunii i Narodowego Uniwersytetu Medycznego w Kijowie, Ukrainy w ramach współpracy międzyuczelnianej oraz studentami Erasmus podczas *pregraduate-practical-training*. Jest także kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych i gastroenterologii.

Promotor pomocniczy oraz promotor i recenzent prac magisterskich

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

Działalność organizacyjna

Jest członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (dwie kadencje: 2008-2012 oraz 2016-teraz).



Od 2015 roku jestem członkiem Komitetu Żywienia Dojelitowego i Pozajelitowego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Otrzymane nagrody i wyróżnienia przez Habilitantkę

1. Nagroda indywidualna II stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej w 2018 roku, (Nagroda Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, za osiągnięcia dydaktyczne związane z opieką nad Studenckim Kołem Naukowym dla studentów *English Division* przy Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii oraz udział w organizacji corocznej konferencji Studencka Jesień Gastrologiczna)
2. Srebrna Odznaka Honorowa w 2019 roku, (Odznaczenie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Senacka Komisja Odznaczeń, nadawane „pracownikom za szczególnie sumienne wykonywanie swoich obowiązków oraz za osiągnięcia w pracy zawodowej i społecznej, odznaczającym się wysokim poziomem moralnym”)
3. Nagroda indywidualna II stopnia Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej w 2008 roku, (Rektor Akademii Medycznej we Wrocławiu, za uczestnictwo w pracach Kolegium Redakcyjnego *Advances in Clinical and Experimental Medicine*)
4. Stypendium naukowe w ramach „Programu Rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu” (projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, nr projektu 1/POKL/4.1.1/2008), w 2010 roku, (Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu)
5. Wyróżnienie Travel Grant za streszczenie *Serum sulfatase is more elevated in colonic adenomas than in cancers*, 14th United European Gastroenterology Week “UEGW 2006”

Habilitantka odbyła staż w zagranicznym ośrodku naukowym jako:

Young Investigator Workshop, Association of National European and Mediterranean Societies of Gastroenterology, 21-23 kwiecień 2006, Wiedeń, Austria



Szanowna Pani Dziekan,

Podsumowując dorobek naukowy, ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego, a także dorobek dydaktyczny oraz organizacyjny **dr n. med. Katarzyny Neubauer**, mogę z ogromnym przekonaniem stwierdzić, w oparciu o kryteria wymienione w art. 16 ustawy oraz Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, że **Habilitantka w pełni spełnia te kryteria.**

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. Agnieszka Dobrowolska

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista gastroenterolog
2062744