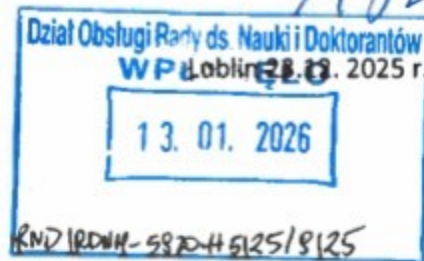


Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie



RECENZJA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO I DOROBKU NAUKOWEGO W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH PIOTRA NEHRINGA

Doktor nauk medycznych Piotr Nehring jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Studia ukończył w roku 2012, a w latach 2013 – 2020 był zatrudniony w ramach etatu rezydenckiego – początkowo w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii, następnie w nowopowstałej Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Równocześnie uczęszczał do Studium Doktoranckiego I Wydziału Lekarskiego WUM.

W roku 2018 Habilitant uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych po obronie pracy zatytułowanej „Zmienność w obrębie genu osteoprotegeryny jako czynnik ryzyka zespołu stopy cukrzycowej”.

W latach 2018 – 2020 dr med. Piotr Nehring był zatrudniony na stanowisku asystenta, a od 2020 roku - adiunkta w grupie pracowników naukowo-dydaktycznych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych WUM. W 2020 roku uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie gastroenterologii po złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalistycznego, a w roku 2021 – certyfikat akredytacji specjalizacji europejskiej w dziedzinie gastroenterologii nadawany przez European Section and Board of Gastroenterology and Hepatology (ESBGH Fellowship).

Podkreślam również z uznaniem, że w 2022 roku Habilitant uzyskał także tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych po pomyślnym złożeniu Państwowego Egzaminu Specjalistycznego.

Habilitant ukończył także istotne zawodowo kursy i szkolenia w latach 2011 – 2025, ostatni z nich w 2025 w Infection Innovation Technology Laboratory (iiTECH) Liverpool, Wielka Brytania.

W 2022 roku uzyskał dyplom umiejętności w zakresie panendoskopii i kolonoskopii nadane przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

Wyrazem trwałej aktywności naukowej i podstawą wniosku habilitacyjnego Pana dr med. Piotra Nehringa jest osiągnięcie naukowe przedstawione w autorskim cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod wspólnym tytułem : „ GENETYCZNE CZYNNIKI RYZYKA UCHYŁKOWATOŚCI JELITA GRUBEGO W POPULACJI OGÓLNEJ.

OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Prezentowany jako osiągnięcie naukowe dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego cykl prac powstał po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Osiągnięcia Autora po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych są znaczące i w istotny sposób wzbogaciły wcześniejszy, również wartościowy dorobek.

Cykl obejmuje pięć prac, w czterech z nich Habilitant jest pierwszym autorem, a w jednej – autorem drugim. Cykl ten jest tematycznie spójny, a poruszane zagadnienia należą obecnie do bardzo aktualnych i narastających w swym znaczeniu problemów współczesnej gastroenterologii, gdyż choroba uchyłkowa występuje obecnie coraz częściej, w różnym wieku i można ją zaliczyć do grupy chorób cywilizacyjnych. Dążenie do wyjaśnienia etiopatogenezy tej choroby, poszukiwanie możliwości profilaktyki, świadomość wczesnej diagnostyki różnicowej jest w stanie zapobiec powikłaniom i konieczności chirurgicznej interwencji.

Przedstawiony cykl prac jest cennym osiągnięciem naukowym, bardzo wartościowym, ze względów poznawczych, ale również z klinicznego punktu widzenia. Przedstawiono w nim wyniki wykazujące wpływ analizowanych wariantów genetycznych ECM (ECM- extracellular matrix) na ryzyko powstawania uchyłków w populacji ogólnej. Rola zaburzeń ECM wydaje się kluczowa, uwzględniając aktywność metaloproteinaz oraz genów strukturalnych w patogenezie uchyłkowatości jelita grubego. Wyniki te dostarczają istotnych dowodów na genetyczne podłoże tej choroby i otwierają nowe możliwości w zakresie diagnostyki i terapii ukierunkowanej.

Sumaryczny wskaźnik wpływu (IF- impact factor) cyklu tych prac wynosi 12,686.

W skład cyklu wchodzi następujące artykuły:

Artykuł 1. „ Genetic variants of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 1 (rs4898) and 2 (rs8179090) in diverticulosis” Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021

Artykuł 2. „ Genetic variants in matrix metalloproteinases MMP3 (rs3025058) and MMP9 (rs3918242) associated with colonic diverticulosis. Medicina (Kaunas) 2023

Artykuł 3. „ Collagen (rs3134646) and AGHRP (rs4662344) genetic variants may predispose to colonic diverticulosis. ” Adv Med Sci 2025

Artykuł 4. „ Genetic determinants of colonic diverticulosis – a systematic review”. Genes 2025

Artykuł 5. „ Serotonin metabolism and serotonin receptors expression are altered in colon diverticulosis” Medicina (Kaunas) 2023

Ad. 1. W tym nowatorskim badaniu postawiono sobie za cel zweryfikowanie, czy polimorfizmy *TIMP 1* rs4898 oraz *TIMP 2* rs8179090 zwiększają ryzyko występowania uchyłkowatości jelita grubego. Oba polimorfizmy nie były dotychczas oceniane u pacjentów z uchyłkowatością. Z uwagi na fakt, że *TIMP 1* zlokalizowany jest na chromosomie X analizę przeprowadzono oddzielnie u mężczyzn (tylko asocjacje alleliczne) i oddzielnie u kobiet (asocjacje alleliczne i genotypowe). Wykazano, że allel T rs4898 jest istotnie częstszy u mężczyzn z uchyłkowatością (RAF : 67% vs. 53% w kontroli, p<0,01), co wskazuje na

możliwy mechanizm oparty na nadmiernej inhibicji MMP, co prowadzi do nieprawidłowego remodelingu ECM. Allel ten może być więc genetycznym czynnikiem determinującym uchyłkowatość u mężczyzn.

Ad. 2. Artykuł ten przedstawia także całkowicie nowe dane jako kontynuacja badań nad ECM dotycząca MMP (metaloproteiny macierzy). Oceniano w niej wybrane warianty genetyczne MMP3, MMP9 i MMP12. Biorąc pod uwagę złożoną zależność między MMP a uchyłkowatością jelita grubego : gen MMP3 koduje stromielizynę-1, MMP9- żelatynazę B, a gen MMP12 – metaloproteinazę macierzy 12 znanej również jako makrofagowa metaloelastaza, postanowiono zbadać czy wybrane warianty genetyczne powyżej wymienionych genów są związane z częstością występowania uchyłkowatości okrężnicy. Badanie to przedstawia dane wskazujące na związek pomiędzy wariantami genetycznymi MMP a uchyłkowatością. Ze względu na zdolność do degradacji białek macierzy zewnątrzkomórkowej te warianty mogą odkrywać kluczową rolę. Analiza rozkładu częstości allelu ryzyka 5A genu MMP3 rs3025058 wykazała charakterystyczny wzorzec- u pacjentów częstość wynosiła 0,68, zaś w kontroli 0,59. Brak dostępnych danych co do częstości tych alleli w europejskich bazach populacyjnych wykazuje unikalność tych wyników. Częstość allelu T genu MMP9 rs 3918242 wynosiła 0,24 wobec 0,11 w grupie kontrolnej, co stanowi wyraźne wskazanie na potencjalne znaczenie genetyczne tej różnicy. Analiza genu MMP12 rs2276109 wykazała subtelne różnice w częstości alleli ryzyka i jest zgodna z powszechną częstością oszacowaną na 0,88 w szerszej populacji europejskiej. Wspólne zwiększenie aktywności MMP3 i MMP9 może prowadzić do nasilenia degradacji białek blaszki podstawnej.

Ad.3. W opisanym badaniu, pilotażowym w Polsce, analizowano szersze spektrum genów związanych z regulacją genów strukturalnych, tkanki łącznej i cytoszkieletu. To było badanie obejmujące największą grupę, bo 323 pacjentów i 189 osób grupy kontrolnej. Wykazano, że allel C rs3134646 (COL3A1) i allel T rs4662344 (ARHGAP15) są częstsze u pacjentów z uchyłkowatością w porównaniu do grupy kontrolnej. Kolagen typu III odpowiada za mechaniczne właściwości tkanki łącznej i jego zmiany mogą zwiększać podatność ściany jelitowej na powstawanie uchyłków, a drugi badany – jako regulator aktywności GTPa wpływa na reorganizację cytoszkieletu i migrację komórek, co może być istotne w procesach remodelingu tkanek w odpowiedzi na stres mechaniczny. Przedstawione wyniki mogą otworzyć nowe kierunki badań nad patogenezą uchyłkowatości.

Ad. 4. Ta praca miała na celu podsumować w oparciu o przegląd systematyczny dostępne wyniki badań dotyczących genetycznych czynników ryzyka uchyłkowatości okrężnicy w badaniach kliniczno-kontrolnych i w badaniach asocjacyjnych (GWAS). Z przeglądu wykluczono prace dotyczące zapalenia uchyłków oraz choroby uchyłkowej, skupiając się na ocenie uchyłkowatości pod kątem identyfikacji konkretnych czynników genetycznych. Z rozwojem uchyłkowatości zostały powiązane geny regulujące przebudowę ECM, w tym TIMP1, MMP3, i MMP9. Wariant COL3A1 kodujący zmodyfikowany kolagen typu III może sprzyjać powstawaniu uchyłków. ARHGAP15 wpływa na dynamikę cytoszkieletu, natomiast geny cytokin zapalnych, jak IL1A i THFSF15 były badane pod kątem ich roli w progresji do zapalenia uchyłków, nie udowodniono ich roli w patogenezie. Przegląd podkreśla znaczenie podłoża genetycznego uchyłkowatości sugerując istotną rolę zaburzeń regulacji ECM w podatności na rozwój zjawiska.

Ad. 5. Ostatnia z omawianego cyklu prac stanowi próbę oceny stężenia amin biogennych i ekspresji receptorów serotoninowych w tej samej populacji pacjentów z uchyłkowatością jelita grubego w porównaniu do osób zdrowych. Oceniano stężenie serotoniny (5-HT), jej metabolitów i ekspresji

receptorów serotoninowych w biopunktatach z obu : prawej i lewej części okrężnicy , a także badano czy zmiany strukturalne jelita grubego u pacjentów z uchyłkowatością są związane z aktywacją neurogleju w błonie śluzowej. U pacjentów z uchyłkowatością (tylko lewostronną) stężenie 5-HT w lewej części było wyższe, a ekspresja transportera serotoniny SERT niższa w porównaniu do prawej, jak i do osób zdrowych, bez zmian aktywacji neurogleju ani ekspresji receptorów serotoninowych. Te wyniki wymagają dalszych badań w liczniejszych grupach pacjentów.

Cykl przedstawionych wartościowych prac podkreśla kluczową rolę zaburzeń ECM, aktywności metaloproteaz oraz genów strukturalnych w patogenezie uchyłkowatości, dowodzi genetycznego podłoża tego zjawiska chorobowego dając nowe możliwości w zakresie diagnostyki i personalizowanej terapii. Niewątpliwie warto kontynuować te badania zarówno jeśli chodzi o warianty genetyczne, jak i ich interakcje z czynnikami środowiskowymi, a także niezaprzeczną rolę mikrobioty jelitowej.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Autoreferat Pana dr med. Piotra Nehringa odzwierciedla nie tylko rzeczowo zrelacjonowane osiągnięcia, ale jest przykładem wnikliwego, dokładnego, pracowitego i znakomicie przejrzystego opracowania całego jego wysiłku naukowego.

Poza cyklem publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, dorobek naukowy Habilitanta obejmuje łącznie 50 artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Łączna punktacja IF dorobku naukowego Habilitanta wynosi 133,307, zaś punktacja MNiSW= 1466 punktów.

Dr med. Piotr Nehring wygłosił ponadto łącznie 25 komunikatów zjazdowych na zjazdach ogólnokrajowych i międzynarodowych w kraju oraz na konferencjach zagranicznych oraz wykłady na zaproszenie.

Indeks Hirscha Habilitanta według Web of Science wynosi 10, według Google Scholar jest on równy 14, liczba cytowań bez autocytaowań wg Web of Science = 198, wg bazy Scopus= 219, wg Google Scholar = 400 .

Poza cyklem prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, Pan dr med. Piotr Nehring posiada wiele innych opublikowanych doniesień naukowych w czasopismach wysokiej jakości, o czym świadczy przytoczony powyżej zbiorczy współczynnik IF.

Badania prowadzone i kontynuowane przez Habilitanta i wynikające z nich publikacje dotyczą także powikłań naczyniowych cukrzycy ze szczególnym uwzględnieniem stopy cukrzycowej, terapii neuroprotektoryjnej w neuropatii cukrzycowej, roli osteoprotegeryny w tych procesach patologicznych, patogenezy chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą t.2, choroby Wilsona, możliwości

terapeutycznych postępowania endoskopowego w krwawieniach z przewodu pokarmowego, zbiornikach okołotrzustkowych i nowotworach dróg żółciowych.

Realizacja badań była możliwa w dużej mierze dzięki prowadzeniu i udziałowi w grantach badawczych (4 granty badawcze MNiSW KBN/NCN). Habilitant jest także wnioskodawcą wtórnym w projekcie grantowym realizowanym przez Unię Europejską COST Action European Cooperation in Science & Technology (ID 28399).

Habilitant jest recenzentem prac naukowych publikowanych w czasopiśmie *Polish Archives of Internal Medicine* i *Polish Journal of Microbiology*.

Od 2016 roku jest członkiem rady redakcyjnej czasopisma *Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy* ISSN:2398-3116.

Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz od 2020 roku członkiem *United European Gastroenterology (UEG) Young GI Associate*. Posiadany od 2021 roku certyfikat akredytacyjny specjalizacji europejskiej w dziedzinie gastroenterologii oznacza równocześnie członkostwo *European Section and Board of Gastroenterology and Hepatology (FESBGH)*.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I EDUKACYJNA

Habilitant prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami od początku sprawowania funkcji asystenta, a następnie adiunkta w grupie pracowników naukowo-dydaktycznych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Był współtwórcą kilkunastu aktualizacji sylabusu do przedmiotu Gastroenterologia dla studentów Wydziału Lekarskiego IV i VI roku w języku polskim i angielskim. Prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia z propedeutyki chorób wewnętrznych, gastroenterologii, onkologii klinicznej i interny praktycznej - zajęcia odbywają się na III, IV, V i VI roku I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz dla studentów medycyny English Division.

Także poza wymienioną działalnością Habilitant prowadzi wykłady w ramach podyplomowego kursu specjalizacyjnego z analityki medycznej koordynowane przez Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.

Jest promotorem pomocniczym pracy doktorskiej realizowanej w ramach Szkoły Doktorskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

W ramach osiągnięć organizacyjnych Habilitant był przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego Gastroenterologicznej Konferencji Naukowej „Poza horyzont gastroenterologii” organizowanej przez SKN przy Klinice Gastroenterologii Centrum Onkologii- Instytut i Kolo Naukowe przy Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii WUM.

Współorganizował też II Seminarium Szkoleniowo-Warsztatowe SKN przy Klinice Gastroenterologii Centrum Onkologii–Instytut w Warszawie „Gastroenterologia – od teorii do praktyki” Warszawa 2012.

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Pan dr med. Piotr Nehring jest także laureatem nagród i wyróżnień.

- 1). Wyróżnienie i medal Laur Medycyny im. Doktora Wacława Mayzla Polskiej Akademii Nauk w 2013 roku za pracę :“Osteoprotegerin gene rs2073617, rs 2073618 and rs334069 polymorphism in patients with type 2 diabetes „ opublikowaną w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej
- 2). Nagroda indywidualna I stopnia J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2011 roku za całokształt działalności naukowej
- 3). Złota Odznaka Studenckiego Towarzystwa Naukowego WUM dla wybitnych absolwentów za całokształt wybitnych osiągnięć naukowych odniesionych w okresie studiów.

PODSUMOWANIE

Pan dr n. med. Piotr Nehring w pełni odpowiada wymogom niezbędnym według ustawy do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy Habilitanta jest nowoczesny, bogaty, wartościowy i dotyczy bardzo aktualnych problemów szeroko rozpowszechnionej i niedocenianej choroby uchyłkowej dotyczącej wszystkich społeczeństw i pacjentów we wszystkich grupach wiekowych oraz innych istotnych zagadnień współczesnej medycyny i nowoczesnych badań genetycznych. Jego wartościowe badania i ich wyniki opublikowane zostały w uznanych i cenionych czasopismach i zasługują na kontynuację.

Stwierdzam formalnie, że Kandydat spełnia kryteria określone w art.219, Ustawy : Prawo o szkolnictwie wyższym z dnia 20 lipca 2018 (z późniejszymi zmianami) i po ocenie dokonanej przeze mnie zgodnie z uchwałą Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnoszę o dopuszczenie Pana dr n. med. Piotra Nehringa do dalszych etapów w postępowaniu ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.

Barbara Skrzydło-Radomańska