



Gdańsk 30.01.2024

Prof. dr hab. n. med. Anna Liberek
Gdański Uniwersytet Medyczny
Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno-Pediatrycznego
COPERNICUS PL Szpital św. Wojciecha w Gdańsku
Oddział Pediatryczny

Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego oraz osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

**dr n. med. Jana Krzysztofa Nowaka adiunkta
w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Instytut Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

1. Informacje o Kandydacie oraz przebieg pracy zawodowej.

Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne.

- 2019 - Ukończenie studiów podyplomowych z zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, *Université Claude Bernard Lyon 1*, Francja
- 2018 - Specjalista pediatrii
- 2017 - Doktor nauk medycznych tytuł rozprawy doktorskiej: „**Nowe metody diagnostyczne w gastroenterologii dziecięcej**” Podmiot nadający stopień: Wydział Lekarski I, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP) Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Walkowiak Doktorat wyróżniony nagrodą JM Rektora UMP
- 2011 - Lekarz – Wydział Lekarski I, UMP (w tym 2009-2010 na *Université de Rennes 1*, Francja, w ramach programu Erasmus)

2. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- 2011-2012 - Lekarz stażysta, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu
- 2012-2016 - Uczestnik studiów doktoranckich, Wydział Lekarski I UMP
- 2012-2018 - Lekarz rezydent pediatrii, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UMP, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera UMP
- 2016-2020 - Asystent, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- 2020 – nadal Adiunkt, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Ponadto:

- 2011 - 2015 - Współpracownik Wydawnictwa Termedia, Poznań
- 2017-2019 - Starszy specjalista ds. Badań i Rozwoju, Norssa Pharma, Kraków

3. Ocena osiągnięcia naukowego.

Przedstawione mi do oceny w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Jana K. Nowaka osiągnięcie naukowe pt. „**Choroby jelit i dysregulacja immunologiczna w analizach transkryptomicznych**” jest cyklem sześciu ściśle powiązanych tematycznie publikacji oryginalnych, w których przedstawiono wyniki analiz transkryptomicznych dotyczących chorób jelita i dysregulacji immunologicznej. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w latach 2020-2022, w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, posiadających wysokie współczynniki oddziaływania - Impact Factor. Łączny Impact Factor prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 48,556, w punktacja MNiSW 720, a liczba cytowań (wg *Web of Science*) 52. We wszystkich publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem. Wśród przedstawionych dokumentów znajdują się oświadczenia współautorów publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których jednoznacznie wynika, że udział dr Jana K. Nowaka w opracowaniu koncepcji badań, wyborze metod, przeprowadzeniu analiz, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu do druku był dominujący (śr. ok. 70%), co dowodzi wysokiej dojrzałości i samodzielności naukowej Habilitanta.

Głównym przedmiotem zainteresowań naukowo-badawczych dr med. Jana K. Nowaka są schorzenia jelit, przede wszystkim nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) - wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC). W związku z tym, że od wielu lat obserwuje się wzrost częstości występowania NZJ, zarówno w krajach rozwijających się, jak i w społeczeństwach bogatych, nieustająco trwają badania mające na celu poznanie przede wszystkim etiopatogenezy tych schorzeń i opracowanie jak najbardziej skutecznych sposobów terapii. W etiopatogenezie choroby zwraca się uwagę zarówno na predyspozycję genetyczną jak i szereg czynników środowiskowych, a także mikrobiom. Szczególne miejsce zajmują badania mające na celu poznanie czynników predysponujących do rozwoju w/w schorzeń. Rozwój metod biologii molekularnej stwarza coraz szersze możliwości ich wykorzystania w diagnostyce licznych patologii w tym NZJ Jednak nadal mimo ogromnego postępu w tej dziedzinie szereg zagadnień pozostaje nie wyjaśnionych. W związku z tym tematyka badań naukowych zaplanowanych i realizowanych przed dr med. Jana K. Nowaka jest bardzo aktualna i ważna . Bowiem jak najbardziej pełne poznanie etiopatogenezy choroby daje nadzieję na opracowanie coraz skuteczniejszych metod terapii.

Wykorzystanie przez Habilitanta metod sekwencjonowania dostarczyło ogromnych ilości danych, które zostały zamieszczono na publicznie dostępnych serwerach. Mogą one stanowić impuls do podjęcia dalszych badań, także przez innych badaczy. Publicznie dostępne dane stanowią bowiem atrakcyjne źródło informacji, które pozwala na weryfikację nowych hipotez w niezależnych grupach pacjentów. W przedstawianym cyklu prac stanowiącym osiągnięcie naukowe wykorzystano wyniki uzyskane z oryginalnych kohort, ale również dane dostępne z repozytoriów.

Celem pierwszej publikacji cyklu *Characterisation of the Circulating Transcriptomic Landscape in Inflammatory Bowel Disease Provides Evidence for Dysregulation of Multiple Transcription Factors Including NFE2, SPI1, CEBPB, and IRF2. Journal of Crohn's and Colitis* 2022 było kompleksowe zbadanie pełnego profilu ekspresji genów (mRNA) we krwi pacjentów z NZJ. Badanie było zrealizowane w ramach międzynarodowego projektu *IBD-*

Character finansowanego ze środków 7. programu ramowego Unii Europejskiej. Do analizy włączono chorych z rozpoznaniem NZJ oraz zdrowych dorosłych, u których w ramach diagnostyki różnicowej wykluczono NZJ. W analizie wykorzystano również wyniki badań polskich – koordynowanych przez prof. J. Ostrowskiego przedstawiające rezultaty wieloośrodkowego badania, w tym także ośrodka reprezentowanego przez Habilitanta. Łącznie analizie poddano dane uzyskane od 884 osób (590 z badania *IBD-Character* i 294 z badania „polskiego”).

W badaniu *IBD-Character* dominowały osoby młode, u ponad 70% badanych w momencie włączenia do badania nie wdrożono leczenia NZJ. Na podstawie analizy różnicowej ekspresji genów wykazano, że około połowa z nich różniła się poziomem ekspresji między pacjentami z NZJ i osobami z grupy kontrolnej. W znaczącej większości przypadków w NZJ odnotowano nadmierną ekspresję. Najsilniejszą nadekspresję w grupie osób z NZJ wykazał gen *CD177* (*Human Neutrophil Alloantigen 2a*), *OLFM4* (*Olfactomedin 4*). Wykazano m.in., że palenie tytoniu było związane z nadekspresją genu *GPR15* (*G Protein-Coupled Receptor 15*) oraz *LRRN3* (*Leucine Rich Repeat Neuronal 3*). Natomiast profile ekspresji genów u chorych z ChLC i WZJG były podobne. Otrzymane wyniki wskazały kluczowe geny zaangażowane w stan zapalny związany z ChLC oraz WZJG, nie wskazały jednak możliwości różnicowania podtypów NZJ, ich związków przyczynowo-skutkowych w etiopatogenezie w/w schorzeń, a także przebiegu klinicznego choroby.

Wyniki w/w badań podkreślają znacznie odporności typu Th9, procesów różnicowania monocytów/makrofagów, eozynofilów, a także wpływu interferonu gamma.

Dr med. Jan K. Nowak opracował nową metodę identyfikacji genów istotnych dla analizowanego stanu (np. NZJ vs. grupa kontrolna), ale nieulegających różnicowej ekspresji. Wykorzystując metodę DRAIMI (*differential ratio analysis with intermediary inference*) - różnicowa analiza proporcji z inferencją czynników pośredniczących - u pacjentów z NZJ uzyskano interesujące wyniki istotnie sugerujące przyczyny stanu zapalnego, bardziej niż sama analiza różnicowa ekspresji. Istotnym ograniczeniem w/w metody było ograniczenie analizy do pewnej grupy genów w analizowanym badaniu >1000.

W dalszej analizie podjęto próbę opracowania transkryptomicznych biomarkerów prognozujących konieczną eskalację terapii w NZJ. Na podstawie przeprowadzonych analiz wskazano umiarkowaną zdolność identyfikacji pacjentów wymagających eskalacji terapii. Uzyskane wyniki są zbliżone do wartości predykcyjnej białka C-reaktywnego. Wykorzystanie dwóch genów dla przewidywania ciężkiego przebiegu WZJG, pozwoliło jednak na stwierdzenie, że największą wartość dyskryminacyjną uzyskano dla stosunku genów *CLEC5A/CDH2* we WZJG (*C-Type Lectin Domain Containing 5A / Cadherin 2*), w tym przypadku wartość predykcyjna była istotnie lepsza w porównaniu z CRP. Daje to możliwość wytypowania pacjentów z WZJG o cięższym przebiegu. Poczynione obserwacja i korelacja z doniesieniami z piśmiennictwa pozwolą być może na bardziej dokładne poznanie patomechanizmu NZJ i będą przyczynkiem poszukiwań nowych metod terapeutycznych.

Celem kolejnej publikacji cyklu *Inflammation, and Disease Location Are Critical Determinants of Intestinal Expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and TMPRSS2 in Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterology* 2020, była analiza danych z wieloośrodkowego badania *IBD-Character* w poszukiwaniu zależności między przebiegiem NZJ, a ekspresją genów związanych z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 [*ACE2* (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) i *TMPRSS2* (*Transmembrane Serine Protease 2*)]. Publikacja pochodzi z roku 2020, czyli początkowego okresu pandemii SARS-CoV-2, gdy „biologia” wirusa oraz odległe konsekwencje ogólnoustrojowe była bardzo słabo poznane. Szczególną uwagę badaczy skupiały choroby przewlekłe, w których niewątpliwym jest udział czynnika immunologicznego. Doniesienia

wskazujące na udział ACE2 i proteazy TMPRSS2 w wiązaniu się z białkiem S wirusa były impulsem do podjęcia przez dr med. Jana K. Nowaka badań nad ewentualnym wpływem w/w białek na przebieg NZJ. Poza danymi klinicznymi chorych z NZJ analizie poddano również wyniki ekspresji genów *ACE2* i *TMPRSS2* w biopsjach jelit pacjentów NZJ oraz pełne profile ekspresji genów we krwi. Badania przeprowadzono w grupie 138 pacjentów z NZJ i 154 osób z grupy kontrolnej. Ekspresja analizowanych genów zwiększała się wraz rozległością zmian w badaniu endoskopowym dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz intensywnością stanu zapalnego. Ekspresja *ACE2* w jelicie grubym była pozytywnie skorelowana m.in. z wiekiem badanych i wartością CRP. Stwierdzono także większą ekspresję u mężczyzn i u palaczy. Wieloczynnikowa analiza regresji potwierdziła zależność między ekspresją *ACE2* a wiekiem osób zdrowych, a także z rozległością stanu zapalnego u pacjentów z WZJG. Potwierdzono również zależność między ekspresją *TMPRSS2* w jelicie grubym, a CRP, paleniem i endoskopowo ocenianą aktywnością WZJG. W CHLC ekspresja *ACE2* była największa w zapalnym typie choroby. Uzyskane w ramach w/w badań wyniki jak i doniesienia z piśmiennictwa sugerowały, większą podatność pacjentów z NZJ na zakażenie SARS-CoV-2 i na możliwość zaostrzenia choroby przez infekcję COVID-19. Wskazuje to konieczność szczególnie wnikliwej obserwacji chorych z NZJ zakażonych wirusem SARS-CoV-2. Przeprowadzone przez Habilitanta badania stały się przyczynkiem do szerokiej dyskusji naukowej i bodźcem do podejmowania dalszych badań.

W publikacji *Unexpected Actors in Inflammatory Bowel Disease Revealed by Machine Learning from Whole-Blood Transcriptomic Data. Genes 2022*, wykorzystano możliwości metod sztucznej inteligencji dla wskazania genów w najsilniejszym stopniu związanych z rozpoznaniem NZJ. Analizie poddano dane z badania prowadzonego przez zespół prof.

Jerzego Ostrowskiego i wsp. w całej Polsce. Grupa badana obejmowała zarówno dzieci, jak i dorosłych z NZJ (WZJG - 100, ChLC - 99) oraz 95 osób w grupie kontrolnej. Po wykorzystaniu zaawansowanych metod zarówno z zakresu sztucznej inteligencji jak i biologii molekularnej uzyskano modele cechujące się wysoką zdolnością odróżniania pacjentów z NZJ od osób z grupy kontrolnej. Najmniejszą wartość predykcyjną uzyskano w rozróżnianiu pacjentów z łagodnym NZJ, a największą dla identyfikacji dzieci z NZJ.

Potwierdzeniem wartości zastosowanej metody była identyfikacja ponad 100 genów, które już wcześniej powiązano z NZJ. Z genów nowo wskazanych, mających powiązanie z NZJ opisano gen *SYTL2* (*Synaptotagmin Like 2*). Z danych zawartych w Autoreferacie wynika, że Habilitant podczas swojej pracy naukowo-badawczej prowadził badania związane z genem *ITGAV* (*Integrin Subunit Alpha V*) i zidentyfikował mutację w genie *ITGAV* jako najbardziej prawdopodobną przyczynę NZJ o bardzo wczesnym początku u jednego pacjenta. Spostrzeżenie powyższe wymaga dalszych badań. Ponadto, stosując odpowiednie metody zwrócono uwagę na rolę szeregu innych genów, których proporcje były istotnym wskaźnikiem konieczności intensyfikowania terapii NZJ. Interesującą zależność stwierdzono w grupie dzieci z NZJ. Wykazano silne powiązanie poziomu ekspresji genu *TAS2R31* (*Taste 2 Receptor Member 31* receptor smaku aktywowany m.in. przez sacharynę) z rozpoznaniem choroby. Koreponduje to z jedną z hipotez etiopatogenezy NZJ, wiążącą zwiększone występowanie choroby wraz z upowszechnieniem spożywania sacharozy, co może mieć niekorzystny wpływ na mikrobiotę.

W podsumowaniu stwierdzono, że wykazano czułe i swoiste transkryptomiczne markery NZJ w okresie aktywnej fazy choroby, podobnych zależności nie wykazano w czasie remisji. Wyniki badań Habilitanta wykorzystujące najnowsze techniki (zarówno w zakresie sztucznej inteligencji jak i biologii molekularnej) stwarzają możliwość definiowania różnic między populacją ludzi zdrowych i chorych z NZJ.

W kolejnej publikacji cyklu *Immune cell-specific smoking-related expression characteristics are revealed by re-analysis of transcriptomes from the CEDAR cohort*. *Central European Journal of Immunology* 2022 celem badań była analiza dostępnych danych z badania *Correlated Expression and Disease Association Research (CEDAR)* w aspekcie próby wyjaśnienia genetycznej regulacji ekspresji genów u chorych z NZJ mając na uwadze odmienny wpływ palenia tytoniu na ryzyko występowania WZJG i ChLC. Analizowano dane dotyczące komórek odpornościowych osób zdrowych, porównując profile ekspresji osób palących i niepalących. Analizy różnicowej ekspresji genów zostały przeprowadzone uwzględniając wpływ wieku, płci i BMI. W badaniu uwzględniono dane 273 osób (59 palaczy i 214 osób niepalących). Największe różnice w profilach ekspresji genów stwierdzono w komórkach CD4+, w których wykryto nadmierną ekspresję genu *LRRN3*. Ekspresja tego genu zmniejszała się wraz z wiekiem, zarówno u palaczy, jak i u osób niepalących. Najsilniejsze różnice między palaczami i grupą kontrolną stwierdzono w limfocytach CD8+, gdzie wykazano różnice w ekspresji aż 58 genów, najsilniej wyrażona była ekspresja *LRRN3*. Wykazano także szereg innych genów o zmienionym poziomie ekspresji. Przeprowadzona analiza DRAIMI (*differential ratio analysis with intermediary inference*) wskazała m.in. na receptor C-lektynowy *CLEC5A*, którego ekspresja jest, jak wykazano w innych badaniach przeprowadzonych przez Habilitanta, silnie związana z czasem do koniecznej eskalacji leczenia WZJG. Być może właśnie receptor C-lektynowy *CLEC5A* jest elementem łączącym palenie z mniejszym ryzykiem WZJG i lepszym rokowaniem w tej chorobie.

W kolejnej publikacji cyklu *Expression profiling of ileal mucosa in asthma reveals upregulation of innate immunity and genes characteristic of Paneth and goblet cells*. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2021 podjęto próbę poszukiwania związku (z wykorzystaniem analizy transkryptomicznej) między astmą oskrzelową a przewodem pokarmowym (w tym przypadku NZJ). Jednym z bodźców do podjęcia badań było wykazanie związku między stanem jelit i dolnych dróg oddechowych, w przypadkach, w których u dzieci z subklinicznym zapaleniem przewodu pokarmowego (stwierdzonym na podstawie stężeniem kalprotektyny w stolcu) wykazano zwiększone ryzyko rozwoju astmy w kolejnych latach życia. Badanie nie obejmowało jednak analizy transkryptomicznej. Podobnie jak w poprzedniej publikacji analizowano dane dostępne z badania *Correlated Expression and Disease Association Research (CEDAR)*, do którego w ramach badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego włączono 323 zdrowe osoby i 38 pacjentów z innymi schorzeniami, w tym 15 z astmą oskrzelową. Wykazano, że u chorych z astmą w jelicie cienkim ponad 15% genów miało ekspresję odmienną niż u osób zdrowych. Największą nadekspresję wykazano dla genów: *FCGBP* (*Fc Gamma Binding Protein*), *MUC2* (*Mucin 2, Oligomeric Mucus/Gel-Forming*). Uzyskane wyniki wskazały na prawdopodobne występowanie swoistego profilu ekspresji genów w *ileum terminale* pacjentów z astmą, a także na jego częściowe podobieństwo z ChLC. U pacjentów z WZJG obserwowano także zwiększoną produkcję *FCGBP* (koduje białko wiążące fragment Fc immunoglobulin IgG). Kolejnym genem wykazującym nadekspresję w astmie była mucyna 2. Mucyny są związane z astmą, jednak *MUC2* nie ulega ekspresji w płucach. Natomiast nosicielstwo polimorfizmu *MUC2* zwiększało ryzyko wystąpienia astmy. Przeprowadzone analizy wskazują na rolę procesu zapalnego w jelicie krętym u pacjentów z astmą - profil ekspresji genów może wskazywać, że jest on zbliżony do występującego w astmie jak w ChLC, ze szczególnie wzmożoną aktywnością odporności wrodzonej, w tym produkcji mucyny 2. Ma to być może związek z łagodniejszym przebiegiem choroby jelit u pacjentów z astmą. Habilitant podkreślił, że ograniczeniem badania był przede wszystkim brak szczegółowych danych klinicznych na temat przebiegu astmy (korzystano bowiem z danych z badania *Correlated*

Expression and Disease Association Research – CEDAR). Jednak wyniki dostarczyły interesujących danych nt mechanizmów występowania patologii w astmie, jak i w NZJ.

W ostatniej publikacji cyklu *Ileal Lactase Expression Associates with Lactase Persistence Genotypes. Nutrients* 2021, podobnie jak w poprzednich pracach, w oparciu o dane z badania *Correlated Expression and Disease Association Research (CEDAR)*, podjęto próbę wykorzystania diagnostyki genetycznej u pacjentów z hipolaktazją typu dorosłych. W związku z tym wykorzystano informacje o polimorfizmach w *locus* genu *LCT* oraz ekspresji genu *LCT*. Analiza objęła dane 196 zdrowych Europejczyków w średnim wieku (53,0 lat) ze średnim BMI 25,6 kg/m²). Nie stwierdzono różnic ekspresji *LCT* zależnie od wieku, płci, BMI lub palenia tytoniu. Stwierdzono, że ekspresja genu *LCT* była powiązana z genotypami rs4988235 and rs3754689. Homozygotyczne nosicielstwo rs4988235 (AA) pozytywnie korelowało z ekspresją *LCT* u osób powyżej 50 rż., u osób z układem heterozygotycznym powiązanie *LCT* z wiekiem było ujemne. Nie stwierdzono podobnych różnic dla ekspresji *LCT* zależnie od BMI. Należy podkreślić, że przeprowadzone badanie było pionierskie, w którym w takiej skali zbadano zależność między genotypami i ekspresją *LCT* w jelicie cienkim. Potwierdzona została większa ekspresja *LCT* u osób z genotypem AA rs4988235, co odpowiada wynikom uzyskanym dzięki analizie ekspresji białka *LCT*. Habilitant podkreślił, że ograniczeniem badania był przede wszystkim brak szczegółowych danych klinicznych na temat informacji o spożyciu produktów mlecznych przez uczestników analizy (korzystano z danych z badania *Correlated Expression and Disease Association Research – CEDAR*).

Dr med. Jan K. Nowak w podsumowaniu cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, podkreślił, że przeprowadzone badania i analizy pozwoliły na uzyskanie nowoczesnej wiedzy na temat NZJ, szczególnie o czynnikach ryzyka, dzięki zastosowaniu zaawansowanych metod biologii molekularnej (analizy transkryptomyczne). Habilitant opracował i wykorzystał w pracach nowy algorytm DRAIMI (*differential ratio analysis with intermediary inference*). Potwierdzeniem przydatności w/w metody było uzyskanie wyników, które są zgodne z dotychczasową wiedzą nt etiopatogenezy NZJ. W badaniach wykorzystano także nowy sposób identyfikacji binarnych biomarkerów transkryptomicznych. Wykazały one dobrą wartość prognostyczną w NZJ. Metody te mogą okazać się przydatne wobec coraz szerszej dostępności do baz danych. Na podstawie przeprowadzonych analiz wskazano czynniki transkrypcyjne o istotnym znaczeniu w NZJ, opisano nowe wskaźniki prognostyczne w NZJ, w tym predyktor (*CLEC5A / CDH2*) mający wysoką dokładność w WZIG. Określono swoistość komórkową głównych zmian transkryptomicznych indukowanych przez palenie tytoniu w układzie odpornościowym. W analizie kohorty CEDAR wskazano na potencjalny związek wynikających z palenia z ekspresją i prognozą we WZIG. Nowatorsko przeanalizowano transkryptomy błony śluzowej jelita cienkiego u pacjentów z astmą, wskazując na wykładniki zapalne i mechanizmy kompensacyjne, identyfikując liczne podobieństwa z ChLC. Wykonano ponadto pierwsze szczegółowe analizy korelacji genotypu i ekspresji laktazy w jelicie cienkim u osób zdrowych, wskazując słabo poznany polimorfizm rs3754689, który może uzupełniać diagnostykę genetyczną hipolaktazji dorosłych.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego dr med. Jana K. Nowaka należy wyraźnie podkreślić, że ma ono przede wszystkim ogromną wartość naukową. Bowiem dzięki wykorzystaniu najbardziej zaawansowanych metod biologii molekularnej i potencjału jaki stwarza sztuczna inteligencja Habilitant podjął próbę analizy transkryptomicznej w wybranych schorzeniach przewodu pokarmowego (przede wszystkim w NZJ) poszukując potencjalnych czynników predysponujących do wystąpienia analizowanych schorzeń, prognozowania ich

przebiegu klinicznego czy wskazań nt planowanej terapii. W chwili obecnej uzyskane, bardzo interesujące wyniki badań naukowych, nie będą jeszcze wykorzystane w szerokiej praktyce klinicznej, stanowią jednak niezwykle ważny i silny impuls do dalszych szeroko zakrojonych analiz i badań w licznych grupach pacjentów. Podkreślenia wymaga także fakt sprawnego wykorzystania ogólnie dostępnych baz danych, a także udostępnienie wyników własnych badań Habilitanta. Z pewnością wyniki badań i wnioski z nich wynikające stanowią inspirację dla innych badaczy do korzystania z najbardziej nowoczesnych możliwości badawczych.

3. Omówienie innych osiągnięć naukowych i zawodowych, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

Całkowity dorobek naukowy dr med. Jana K. Nowaka, przedstawiony na podstawie analizy bibliometrycznej przeprowadzonej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, jest niezwykle bogaty. Całkowita suma wskaźnika Impact Factor wynosi 314,239, punktacja MNiSW – 5641, a poza cyklem stanowiącym osiągnięcie naukowe Habilitanta – IF – 265,683 punkty, MNiSW – 4921 punkty. Dr med. Jan K. Nowak jest autorem 61 prac oryginalnych posiadających Impact Factor, 9 z punktacją MNiSW, 13 publikacji poglądowych – wszystkie opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor (sumarycznie 40,918), jednego opisu przypadku (IF - 2,807) oraz trzech listów do redakcji (IF - 42,336). Liczba cytowań wg bazy *Scopus* wynosi 658, bez autocytowań 628, wg bazy *Web of Science* 541, bez autocytowań 518, wg *Google Scholar* liczba cytowań wynosi 985. Indeks Hirscha wynosi: wg *Web of Science All Databases* 13, wg *Scopus* 14, a wg *Google Scholar* 16. Dr med. Jan K Nowak jest pierwszym autorem 30 publikacji o łącznym IF – 115,048 punktów, MNiSW – 2165 punktów. Brał czynny udział w konferencjach i kongresach naukowych krajowych i międzynarodowych.

Dr med. Jan K. Nowak ma wszechstronne zainteresowania naukowo-badawcze. Poza badaniami stanowiącymi osiągnięcie habilitacyjne, jest niezwykle aktywny także w innych obszarach naukowych. Jednak zainteresowania naukowe Habilitanta skupiają się przede wszystkim na schorzeniach układu pokarmowego. Poza badaniami stanowiącymi osiągnięcie habilitacyjne „**Choroby jelit i dysregulacja immunologiczna w analizach transkryptomicznych**” dr med. Jan K. Nowak uczestniczył w szeregu międzynarodowych projektach naukowych dotyczących innych zagadnień z NZJ.

Wśród w/w badań należy wymienić przede wszystkim:

- Genetyczne uwarunkowania nieswoistych zapaleń jelit
- Prognozowanie przebiegu nieswoistych zapaleń jelit
- Znaczenie genu *RUNX3* w nieswoistych zapaleniach jelit
- Witamina K w nieswoistych zapaleniach jelit
- Biomarkery nieswoistych zapaleń jelit

Efektom badań prowadzonych w tych aspektach były liczne (13) publikacje oryginalne w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Łączny współczynnik IF za w/w publikacje wynosi – 56,477 punktów (*Journal of Crohn's and Colitis* 2018, *Clinical and Translational Gastroenterology* 2018, *Mucosal Immunology* 2021, *Genes* 2021, *Journal of Crohn's and Colitis* 2020, *Genes* 2022, *Scandinavian Journal of Immunology* 2021, *Scientific Reports* 2014, *Inflammatory Bowel Diseases* 2018, *Children* 2023, *Acta Biochimica Polonica* 2014).

Kolejnym, ważnym obszarem aktywności naukowo-badawczej Habilitanta są zagadnienia związane z mukowiscidozą jako schorzeniem ogólnoustrojowym. Projekty badawcze, w

których uczestniczył dr med. Jan K. Nowak w sposób holistyczny (m.in. podłoże genetyczne, diagnostyka, żywienie, suplementacja witamin, powikłania ogólnoustrojowe) analizowały zagadnienia dotyczące chorych z mukowiscydozą:

- Badania randomizowane suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w mukowiscydozie
- Miazdżyca przedkliniczna w mukowiscydozie
- Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego w mukowiscydozie: wartość zastosowania sekretyny
- Analiza profilów ekspresji genów w mukowiscydozie
- Markery stanu zapalnego i odżywienia w mukowiscydozie
- Zagadnienia związane z patologią wątroby w przebiegu mukowiscydozy.

Efektom badań prowadzonych w obszarze mukowiscydozy były liczne (13) publikacje oryginalne w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*Nutrients* 2021, *Journal of Clinical Medicine* 2022, *Journal of Cystic Fibrosis* 2019, *Journal of Cystic Fibrosis* 2022, *Int J Mol Sci.* 2017, *Pancreas* 2015, *Journal of Gastrointestinal Liver Diseases* 2016, *Pharmacogenomics* 2022, *Archives of Medical Science* 2018, *Lung* 2017, *Digestive and Liver Disease* 2022, *Digestive and Liver Disease* 2017, *Journal of Clinical Medicine* 2021). Łączny współczynnik IF za w/w publikacje wynosi – 41,84 punkty. W siedmiu publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem.

W ramach swoich zainteresowań gastroenterologicznych dr J. K. Nowak prowadził badania u dzieci z ostrą biegunką, która jest jedną z najczęstszych przyczyn nie tylko porad ambulatoryjnych, ale również „ostrodziurów” hospitalizacji. W pracach opublikowanych w *Archives of Disease in Childhood* 2018 oraz w *Frontiers in Pediatrics* 2021 prowadzono porównanie pomiarów stężenia elektrolitów i morfologii krwi we krwi włośniczkowej w porównaniu z krwią żylną u dzieci z ostrą biegunką. Wykazano porównywalne wyniki w zakresie morfologii krwi obwodowej, jednak ocena stężenia elektrolitów szczególnie w zakresie kaliemii we krwi włośniczkowej nie była zadowalająca. Wyniki powyższych badań mają istotną przydatność kliniczną w codziennej praktyce lekarza pediatry i specjalisty medycyny rodzinnej. Łączna punktacja IF prac dotycząca zagadnień związanych z ostrą biegunką wynosi 9.147.

Zainteresowania Habilitanta z obszaru schorzeń przewodu pokarmowego dotyczą także zagadnień tak „niszowych” jak rejestracja i automatyczna analiza dźwięków jelitowych. Wyniki swoich badań opublikował w czasopiśmie *Sensors* w roku 2021 (IF- 7,694). W ramach swojej pracy klinicznej zajmował się diagnostyką choroby refluksowej przełyku, początkowo głównie wykonując 24-godzinne pH-metrie przełykowe czy 24-godzinne pH-impedancje przełykowe. Obecnie, w związku ze swoimi zainteresowaniami zaawansowanymi metodami genetycznymi, prowadzi badania, których celem jest opisanie swoistości tkanki mięśniowej dolnego zwieracza przełyku przy pomocy analizy profilów ekspresji genów (*Adv Med Sci* 2017, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015 – łączny IF – 7,694).

Dr Jan K. Nowak uczestniczył także w projektach interdyscyplinarnych analizując przydatność optycznej tomografii koherencyjnej w schorzeniach o podłożu genetycznym m.in. fenylketonurii, mukowiscydozie czy z. Sjögrena. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano potencjalną przydatność w/w metody w prognozowaniu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w chorych z fenylketonurią czy wykazania mniejszej

gęstości gruczołów ślinowych mniejszych u pacjentów z mukowiscidozą. Obserwacje powyższe wymagają jednak dalszych badań. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach naukowych (łączny IF- 19.027) - *Journal of Medical Genetics* 2020, *PLOS ONE* 2015, *Biomed Opt Express* 2014, *CTS-Clinical and Translational Science* 2015, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2021. W trzech publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem (IF- 10,427).

Kolejnym obszarem badań Kandydata są zagadnienia związane z żywieniem przede wszystkim u pacjentów z NZJ i mukowiscidozą, ale również dotyczące żywienia zdrowych niemowląt. Wyniki badań były publikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*PLoS ONE* 2020, *Applied Sciences* 2022, *Advances in Medical Sciences* 2017, *Scientific Reports* 2015) sumaryczny IF w/w publikacji wynosi 13,37 punktów.

Dr med. Jan K. Nowak w ramach swojej działalności naukowej umiejętnie korzysta z danych ogólnodostępnych w internecie. Brał udział w analizach m.in. nt preferencji wyboru specjalizacji przez absolwentów kierunków lekarskich, nt cech zwiększających atrakcyjność artykułów naukowych, trendów w żywieniu czy przepisów prawnych dotyczących sprzedaży wyrobów tytoniowych itp. Wyniki niektórych badań zostały opublikowane nie tylko w piśmiennictwie naukowym krajowym (*Nowiny Lekarskie* 2013, *Journal of Mother and Child* 2022, *Polish Archives of Internal Medicine* 2021), ale także w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*Croatian Medical Journal* 2018, *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 2021, *Nutrition* 2020). Łączny IF w/w publikacji wynosi 16,985 punktów.

4. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Granty naukowe

Dr med. Jan Nowak był kierownikiem pięciu zrealizowanych projektów badawczych - w tym dwóch finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, trzech z środków Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Aktualnie kieruje dwoma projektami naukowymi, których realizacja rozpoczęła się w 2021 roku. Są one finansowane przez Narodowe Centrum Nauki oraz *Biocodex Microbiota Foundation* (Francja). Wszystkie w/w projekty naukowe dotyczą zagadnień związanych ze schorzeniami układu pokarmowego u dzieci. Dowodzi to wyraźnie sprecyzowanych i konsekwentnych w realizacji zainteresowań naukowo-badawczych dr med. Jana K. Nowaka.

Staże naukowe zagraniczne

Dr med. Jan K. Nowak odbył szereg kilkumiesięcznych staży naukowych w renomowanych ośrodkach zagranicznych (m.in. *Translational Gastroenterology Unit, University of Oxford*, Wielka Brytania, *Institute/Hôpital Necker-Enfants Malades* w Paryżu, *Department of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh*, Wielka Brytania), w których doskonalił swój warsztat naukowo-badawczy przede wszystkim z zakresu zaawansowanych metod biologii molekularnej. Praktycznie wszystkie szkolenia związane były ze schorzeniami przewodu

pokarmowego u dzieci. W załączonej dokumentacji dostępne są potwierdzenia odbycia przez dr med. Jana KNowaka w/w staży naukowych.

Recenzowanie prac dla czasopism naukowych

Habilitant jest/był recenzentem publikacji w kilkudziesięciu (43), przede wszystkim zagranicznych, czasopismach naukowych, Szereg z nich, są to czasopisma o bardzo wysokim współczynniku oddziaływania IF (*Gastroenterology* IF-33.883, *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* IF - 7.021), 33. *Nutrients* IF - 6.706, *Journal of Cystic Fibrosis* IF - 5.527, *International Journal of Molecular Sciences* IF - 6.208, *World Journal of Pediatrics* IF - 9.186, *Polish Archives of Internal Medicine* IF - 5.218). Recenzował również projekty i programy dla organizacji naukowych: Ministerstwa Nauki , Agencji Badań Medycznych, *ESPGHAN Annual Meeting*, *The Latvian Council of Science*, *Research and Innovation Foundation of Cyprus*.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Dr med. Jan K. Nowak jest członkiem szeregu krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Od 2023 roku jest członkiem Zarządu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci.

Nagrody i wyróżnienia

Kandydat był laureatem licznych nagród i wyróżnień. Trzykrotnie zdobył ministerialne stypendia i nagrody (MNiSW, Ministerstwo Zdrowia) dla wybitnych młodych naukowców, 2-krotnie był laureatem nagród naukowych przyznanych przez Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 7-krotnie otrzymał nagrody przyznane przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe. Miasto Poznań wyróżniło również dr med. Jana K. Nowaka za rozprawę doktorską oraz przyznało Nagrodę dla młodych naukowców ze środowiska poznańskiego.

Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr med. Jan Nowak będąc pracownikiem naukowo-dydaktycznym w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Instytut Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu realizuje zajęcia z pediatrii dla studentów wydziału lekarskiego, sprawuje funkcję jednego z koordynatorów zajęć w języku angielskim w Instytucie Pediatrii UMP, prowadzi zajęcia z metodyki badań naukowych w medycynie. Jest opiekunem studenckiego koła naukowego gastroenterologii dziecięcej. Habilitant opracował kilkaset notatek o medycznych aktualnościach naukowych – dla lokalnej (UMP) gazety studentów „Puls UM”, dla portali internetowych wydawnictwa Termedia.


Pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch realizowanych przewodach doktorskich.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe.

W podsumowaniu stwierdzam, że dr med. Jan Krzysztof Nowak zgromadził niezwykle wartościowy i zdecydowanie jednolity tematycznie dorobek naukowy poświęcony najbardziej zaawansowanym metodom biologii molekularnej w schorzeniach przewodu pokarmowego. Wartość merytoryczna prac Kandydata potwierdza, że opanował warsztat naukowy na bardzo wysokim poziomie gwarantującym Jego dalszy, dynamiczny rozwój naukowy oraz kierowanie zespołami badawczymi. Podkreślenia wymaga fakt, że wyniki badań Kandydata i wnioski z nich wynikające będą stanowiły inspirację dla innych badaczy do korzystania z najbardziej nowoczesnych możliwości badawczych. Przeprowadzona przeze mnie ocena dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie opieki dydaktycznej, kształcenia kadry medycznej, działalności popularyzatorskiej oraz organizacyjnej dr med. Jana Krzysztofa Nowaka pozwala jednoznacznie stwierdzić, że Kandydat spełnia wszelkie wymagania w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t.j. DZ. U. Z 2021 r. poz. 478).

Poza jednoznacznie pozytywną oceną osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego oraz innych osiągnięć naukowych, stwierdzam, że dr med. Jan Krzysztof Nowak wykazał się ogromną aktywnością naukową w ramach współpracy międzynarodowej, kierował licznymi projektami naukowymi, odbył szereg staży w renomowanych ośrodkach naukowych zagranicznych, w których doskonalił swój warsztat naukowo-badawczy przede wszystkim z zakresu zaawansowanych metod biologii molekularnej. Prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami kierunku lekarskiego zarówno polsko- jak i angielsko języcznymi, jest zaangażowany w działalność naukową Studenckiego Koła Naukowego.

Na podstawie analizy dokumentacji przedstawionej przez Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, wyrażam jednoznacznie pozytywną opinię ws nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr med. Janowi Krzysztofowi Nowakowi.


Prof. dr hab. n.-med. Anna Liberek
specjalista pediatrii
i gastroenterologii dziecięcej
PNZ 1049605
Prof. dr hab. med. Anna Liberek

