

## KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec*

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
fax: 058 349 28 48  
tel: 058 349 28 98

email: [pdiabend@gumed.edu.pl](mailto:pdiabend@gumed.edu.pl)

Gdańsk, dnia 15.03.2024 r.

### Ocena całokształtu dorobku naukowo-badawczego oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr. n. farm. Rafała Podgórskiego – kandydata do stopnia naukowego doktora habilitowanego

#### Dane osobowe i rozwój zawodowy

Dr n. farm. uzyskał dyplom magistra farmacji na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w 2008 roku na podstawie pracy pt.: *Optymalizacja układów chromatograficznych do oznaczania pochodnych chinonowych z wykorzystaniem HPTLC*. Od 2015 roku jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Biochemii i Chemii Ogólnej Instytutu Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Aktywność zawodowa Habilitanta jest imponująca. Związana ona jest z pracą na Uniwersytecie Rzeszowskim:

15.11.2016 do 30.09.2019 - pełnił funkcję **zastępcy dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej** Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego.

01.10.2019 – obecnie - pełni funkcję **Prodziekana Kolegium Nauk Medycznych** Uniwersytetu Rzeszowskiego.

02.2022 – obecnie - jest **członkiem Komisji Jakości Kształcenia Konferencji Rektorów Akademickich Uczelni Medycznych** - w ramach działalności w tym gremium przeprowadza wizytację oraz nadzór nad jakością kształcenia na kierunku lekarskim w uczelniach zrzeszonych w KRAUM.

#### Przebieg pracy naukowej

Od początku swojej pracy zawodowej dr n. farm. Rafał Podgórski prowadził intensywną działalność naukowo-badawczą. W obszarze zainteresowań naukowych Habilitanta można wyróżnić kilka kierunków badawczych z zakresu nauk medycznych i wcześniej nauk farmaceutycznych. Głównym nurtem pracy naukowej Habilitanta przed uzyskaniem stopnia doktora były badania dotyczące optymalizacji technik przygotowania

próbek pochodzenia roślinnego do analizy chromatograficznej. Owocem badań prowadzonych w Zakładzie Chemii Nieorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie były liczne publikacje o zasięgu międzynarodowym. Opisano w nich proces doboru najbardziej efektywnej metody ekstrakcji i procedurę optymalizacji warunków jej zastosowania w izolacji czynnych biologicznie związków pochodzenia roślinnego takich jak: flawonoidy, kwasy fenolowe czy kumaryny z surowców roślinnych oraz analizy ich zawartości metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej - HPLC.

Kolejną interesującą tematyką badań Habilitanta, oprócz deregulacji steroidogenezy była ocena zaburzeń regulacji hormonalnej odżywiania u pacjentów z mukowiscydozą, wyniki których zostały również opublikowane w renomowanych czasopismach. Habilitant wykazał, że stężenie leptyny w surowicy chorych na mukowiscydozę jest wyższe niż u osób zdrowych, w odróżnieniu od kisleptyny, POMC, greliny czy białka sygnalizacyjnego Agouti, których poziomy są niższe w CF. Wykazał ponadto, że stężenie neuropeptydu Y, peptydu YY i melanotropiny  $\alpha$  w surowicy nie różni się między pacjentami z CF, a osobami zdrowymi.

Kolejnym interesującym przedmiotem badań Habilitanta w opinii Recenzenta było poszukiwanie biomarkerów, technik oceny stanu fizjologicznego i zmian adaptacyjnych organizmu pod wpływem wysiłku fizycznego u profesjonalnych sportowców. Wyniki zostały opublikowane między innymi w pracy, której Habilitant jest pierwszym autorem: Podgórski, R i wsp. *Plasma microRNA-320a as a Potential Biomarker of Physiological Changes during Training in Professional Volleyball Players*. J. Clin. Med. 2022, 11, 263. W obszarze zainteresowań Habilitanta znalazła się również ocena roli czynników epigenetycznych w etiologii i przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i wykazany wpływ metylacji wybranych genów na przebieg RZS, a także zastosowanie otrzymanych syntetycznie pochodnych flawonoidowych w leczeniu nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem flawonów izolowanych z szyszek chmielu oraz ocena skuteczności dostarczania leków do komórek nowotworowych poprzez pomiar czasu relaksacji w hodowlach komórkowych 3D przy zastosowaniu rezonansu magnetycznego. Wyniki badań na temat pochodnych trastuzumabu skoniugowanego z dendrymerami PAMAM generacji 5 zostały również opublikowane w renomowanych czasopismach: R. Podgórski i wsp. *Cellular 1H MR Relaxation Times in Healthy and Cancer Three-Dimensional (3D) Breast Cell Culture*. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4735. Natomiast metodologia włączania fluoru  $^{19}\text{F}$  do śledzenia przeciwciał i komórek macierzystych oraz do oceny natlenienia guza została opisana w publikacji: Bartusik-Aebisher, D.; Aebisher, D.; Podgórski, R.; Leksa, N. *The Potential of Fluorine  $^{19}\text{F}$  in Targeted Therapy*. Acta Pol. Pharm. - Drug Res. 2019, 76, 939–943.

Doświadczenie zawodowe i naukowe dr n. farm. Rafał Podgórski uzyskiwał podczas licznych staży w Polsce i za granicą oraz współpracy z licznymi jednostkami naukowymi krajowymi i międzynarodowymi. W 2020 roku przebywał na stażu naukowym w Zakładzie Farmakokinetyki Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie pod opieką dr hab. n. farm. Piotra Rudzkiego. W trakcie stażu zapoznał się z wykorzystaniem chromatografii cieczowej w sprzężeniu ze spektrometrią masową (LC-MS/MS), w oznaczaniu stężeń leków w krwi pacjentów między innymi w celu wyznaczenia biodostępności i biorównoważności leków w badaniach rejestracyjnych leków generycznych. W 2022 roku brał udział w stażu

naukowym w Zakładzie Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pod opieką naukową dr hab. n. farm. Tomasza Pawińskiego, w trakcie którego poszerzył wiedzę z zakresu zastosowania chromatografii LC-MS/MS w analizie stężeń leków u pacjentów w trakcie terapii monitorowanej. Zapoznał się z także z technikami przygotowania próbek krwi do analizy oraz zasadami walidacji metod. W roku 2023 przebywał na stażu naukowym w Laboratorium Endokrynologicznym, IV Kliniki Szpitala Uniwersyteckiego w Monachium pod opieką doktora Martina Bidlingmaiera, w którym pozyskał wiedzę w zakresie diagnostyki zaburzeń funkcji wydzielniczych przysadki i sekrecji hormonów steroidowych, zasad walidacji metod analitycznych, a także prowadzenia dokumentacji tego procesu pod kątem zgodności z wymogami organów akredytujących i audytujących. Uczestniczył także w badaniach hormonalnych przy zastosowaniu różnych technik analitycznych, w tym chromatograficznych. Jednym z rezultatów tego stażu był wspólna publikacja pracy pt. Podgórski, R.; Sumińska, M.; Rachel, M.; Piłkuła, B.; Fichna, P.; Bidlingmaier, M.; Fichna, M. *Changes of Androgen and Corticosterone Metabolites Excretion and Conversion in Cystic Fibrosis*. *Front. Endocrinol.* 2023, 14.

Habilitant współpracuje również z Zakładem Botaniki Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Owocem współpracy są dwie publikacje- Och, A.; Podgórski, R. i wsp. *Biological Activity of Berberine-A Summary Update*. *Toxins* 2020, Vol. 12 oraz Och, A.; Och, M.; Nowak, R.; Podgórska, D.; Podgórski, R. *Berberine, a Herbal Metabolite in the Metabolic Syndrome: The Risk Factors, Course, and Consequences of the Disease*. *Molecules* 2022, 27, 1351.

Warto podkreślić, że Habilitant od stycznia 2021 roku bierze udział w realizacji wielośrodkowego projektu prowadzonego przez prof. Bertholda Koletzko i jego zespół badawczy z Uniwersytetu w Monachium, we współpracy z głównymi badaczami z ośrodków z Polski i Hiszpanii – Goat Infant Formula Feeding and Eczema (the GIraFFE Study), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04599946. Jest to badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, które ma na celu porównanie czy mieszanki dla niemowląt na bazie mleka koziego i mleka krowiego mają różny wpływ na rozwój AZS i innych powiązanych chorób alergicznych u niemowląt.

Badania naukowe Habilitant realizuje również we współpracy z pracownikami jednostek klinicznych: Kliniką Diabetologii, Auksologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedrą i Kliniką Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Katedrą Pediatrii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Centrum Kompleksowej Diagnostyki i Terapii Dzieci z FASD, Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego imienia św. Ludwika w Krakowie oraz Kliniką Alergologii i Mukowiscydozy oraz II Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie. Szczególnie warta podkreślenia jest owocna współpraca Habilitanta z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu, która koncentruje się wokół zagadnień związanych z rolą hormonów steroidowych w indukcji i przebiegu otyłości, których wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim IF.

**Osiągnięciem naukowym dr n. farm. Rafała Podgórskiego jest cykl 6 publikacji oryginalnych związanych tematycznie, pt. „Zaburzenia biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych w wybranych chorobach przewlekłych u dzieci”.**

**P1. Podgórski Rafał, Aebisher David, Stompor Monika, Podgórska Dominika, Mazur Artur. *Congenital Adrenal Hyperplasia: Clinical Symptoms and Diagnostic Methods*. Acta Biochim. Pol. 2018, 65, 25–33, DOI:10.18388/abp.2017\_2343 (autor korespondujący).**

**IF<sub>2018</sub>: 1,626                      MEiN<sub>2018</sub>: 15**

**P2. Podgórski Rafał, Sumińska Marta, Rachel Marta, Fichna Marta, Fichna Piotr, Mazur Artur. *Alteration in Glucocorticoids Secretion and Metabolism in Patients Affected by Cystic Fibrosis*. Front. Endocrinol. 2022, 13, 1074209, DOI: 10.3389/fendo.2022.1074209 (autor korespondujący).**

**IF<sub>2022</sub>: 5,2                      MEiN<sub>2021</sub>: 100**

**P3. Rafał Podgórski, Marta Sumińska, Marta Rachel, Barbara Piłkuła, Piotr Fichna, Martin Bidlingmaier, Marta Fichna. *Changes of Androgen and Corticosterone Metabolites Excretion and Conversion in Cystic Fibrosis*. Front. Endocrinol. 2023, 14, 1244127, DOI: 10.3389/fendo.2023.1244127 (autor korespondujący).**

**IF<sub>2022</sub>: 5,2                      MEiN<sub>2023</sub>: 100**

**P4. Podgórski Rafał, Galiniak Sabina, Mazur Artur, Domin Agnieszka. *The Association of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis with Appetite Regulation in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs)*. Nutrients 2023, 15, 1366, DOI: 10.3390/nu15061366 (autor korespondujący).**

**IF<sub>2022</sub>: 5,9                      MEiN<sub>2021</sub>: 140**

**P5. Sumińska Marta, Podgórski Rafał, Fichna Piotr, Fichna Marta. *Steroid Metabolism in Children and Adolescents With Obesity and Insulin Resistance: Altered SRD5A and 20α/20βHSD Activity*. Front. Endocrinol. 2021, 12, 759971, DOI: 10.3389/fendo.2021.759971**

**IF<sub>2021</sub>: 6,055                      MEiN<sub>2021</sub>: 100**

**P6. Sumińska Marta, Podgórski Rafał, Fichna Piotr, Mazur Artur, Fichna Marta. *The Impact of Obesity on the Excretion of Steroid Metabolites in Boys and Girls: A Comparison with Normal-Weight Children*. Nutrients 2023, 15, 1734, DOI: 10.3390/nu15071734**

**IF<sub>2022</sub>: 5,9                      MEiN<sub>2023</sub>: 140**

Sumaryczny Impact Factor (IF) sześciu publikacji naukowych, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego wynosi 29,88. Suma punktów według punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) wynosi 595. Wszystkie wykazane w ramach osiągnięcia naukowego prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Warto podkreślić, że

w czterech publikacjach dr n. farm. Rafał Podgórski jest pierwszym autorem, a w dwóch pierwszym współautorem.

Celem naukowym osiągnięcia będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego było pogłębienie wiedzy na temat biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych w różnych chorobach przewlekłych u dzieci takich jak mukowiscydoza, otyłość, zespół płodowych zaburzeń alkoholowych oraz wrodzony przerost nadnerczy, a także przeanalizowanie wpływu zmiennej kinetyki działania różnych enzymów biorących udział w powstawaniu i metabolizmie steroidów na patogenezę i przebieg tych chorób. Ponadto bardzo istotnym zadaniem Recenzenta było prowadzenia badań, których celem była próba znalezienia nowych parametrów pozwalających na monitorowanie stanu pacjenta i czynników predysponujących do pogłębienia się choroby.

Pierwsza publikacja, która jest częścią osiągnięcia naukowego, opisuje w sposób przejrzysty proces biosyntezy hormonów steroidowych oraz roli technik chromatograficznych, zwłaszcza chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) w diagnostyce zaburzeń steroidogenezy, jak również patomechanizm najczęstszej choroby genetycznej związanej z zaburzeniem jej przebiegu - wrodzony przerost nadnerczy (*ang. congenital adrenal hyperplasia*, CAH). W publikacji Habilitant szczegółowo opisał częstość występowania poszczególnych podtypów choroby oraz ich główne objawy kliniczne. Dr n. med. Rafał Podgórski podkreśla, że rozpoznanie CAH w krajach, w których wprowadzono testy przesiewowe opiera się na oznaczeniu poziomu 17-hydroksyprogesteronu w osoczu wykorzystując trzy techniki: radioimmunologiczne (USA), immunoenzymatyczne (Japonia) i immunofluorescencyjne, jednocześnie wskazując, że duża liczba wyników fałszywie dodatnich (około 0,5%), w wyniku krzyżowej reaktywności koniugatów steroidowych i niewystarczającej swoistości przeciwciał, jest przyczyną początkowo błędnej diagnozy i dużego niepokoju rodziców. Dlatego rekomendacje zalecają, co podkreśla Habilitant, aby pozytywny wynik został potwierdzony za pomocą drugiej, bardziej zaawansowanej metody analitycznej, takiej jak wysokosprawna chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) lub chromatografia gazowa ze spektrometrią mas (GC-MS). Metody chromatograficzne umożliwiają jednoczesny pomiar kilku analitów w próbce i określenie stosunku prekursor/produktu (np. 17-OHP + dezoksykortyzol/kortyzol). Słusznie Habilitant zaznacza, że znacznie zmniejsza to możliwość uzyskania fałszywie dodatniego wyniku testu, szczególnie u wcześniaków. Pomimo faktu, że techniki chromatograficzne zapewniają bardziej wiarygodne wyniki, są one nadal stosowane jako test drugiego rzutu, ponieważ są bardziej kosztowne, czasochłonne, wymagają specjalistycznej wiedzy technicznej i sprzętu. W publikacji Habilitant opisał również genetyczne podłoże choroby, z uwzględnieniem powiązania genotypu i fenotypu, wskazania do przeprowadzenia badań genetycznych oraz możliwość prenatalnej diagnostyki i leczenia wrodzonego przerostu nadnerczy.

Dzięki możliwości wykorzystania techniki GC-MS w diagnostyce wrodzonego przerostu nadnerczy oraz innych zaburzeń metabolicznych w tym patofizjologii badanej otyłości oraz mukowiscydozy było impulsem do powstania na Uniwersytecie Rzeszowskim Laboratorium Procesów Metabolicznych, Zaburzeń i Modeli Rozwoju Organizmu Dziecięcego. **W wyniku działań Habilitanta związanych z przygotowaniem technicznym laboratorium i optymalizacją metod analitycznych rozpoczął on badania polegające na oznaczaniu profilu steroidowego w moczu.** Wyniki tych analiz zostały opublikowane w kilku recenzowanych pracach naukowych, w tym w drugiej pracy pt.: „**Alteration in glucocorticoids secretion and metabolism in patients affected by cystic fibrosis**”, która wchodzi również w skład osiągnięcia naukowego Habilitanta. Przedstawił w niej wpływ mukowiscydozy na sekrecję i metabolizm hormonów steroidowych. Należy mocno podkreślić, że jest to pierwsze badanie opisujące profil metabolitów glikokortykosteroidowych w moczu oraz aktywność enzymów zaangażowanych w rozwój i metabolizm kortyzolu u pacjentów z mukowiscydozą, przy użyciu metody GC-MS. W przeprowadzonym przez Habilitanta badaniu wzięło udział 95 uczestników, w tym 25 chorych na CF. Najważniejszym odkryciem badania, również zdaniem Recenzenta, było wykazanie ogólnego spadku aktywności enzymów zaangażowanych w obwodowy metabolizm kortyzolu, takich jak dehydrogenaza  $11\beta$ -hydroksysteroidowa typu 2 oraz  $5\alpha$ - i  $5\beta$ -reduktaza. Natomiast aktywność dehydrogenazy  $11\beta$ -hydroksysteroidowej typu 1, enzymu przekształcającego kortyzon w kortyzol wzrosła. Odkrycie to ma ogromne implikacje biochemiczne i kliniczne w tej grupie pacjentów mając na uwadze rolę kortyzolu w organizmie człowieka jako głównego przedstawiciela glikokortykoidów. Habilitant między innymi podkreśla jego wpływa na odpowiedź układu odpornościowego, sen, a także podstawowe funkcje, takie jak rozwój, wzrost i rozmnażanie. U pacjentów z mukowiscydozą Habilitant stwierdził największy spadek wydalania metabolitów glikokortykosteroidowych dla  $20\beta$ -dihydrokortyzolu ( $20\beta$ -DHF) (3,5-krotnie,  $p < 0,001$ ),  $\beta$ -kortolonu ( $\beta$ -Cl) i  $\alpha$ -kortolu ( $\alpha$ -C) (prawie 2,5-krotnie,  $p < 0,001$ ). Istotnie niższą zawartość zaobserwował również dla sumy wszystkich metabolitów kortyzolu (1,8-krotnie,  $p < 0,001$ ). Habilitant wnioskował, że, może to sugerować niewydolność nadnerczy lub deregulację osi podwzgórze- przysadka- nadnercza oraz rozwój obwodowych mechanizmów przeciwdziałających degradacji kortyzolu w przypadku zmniejszonej syntezy glikokortykosteroidów przez nadnercza. Dużą wartością pracy była ocena skuteczności wybranych aktywności poszczególnych enzymów, stosunków produkt/substrat w celu zidentyfikowania optymalnego wskaźnika różnicującego chorych na mukowiscydozę od kontroli. Najlepszym z zaproponowanych klasyfikatorów był stosunek  $11\beta$ -hydroxyandosteron/ $11\beta$ -hydroxyetiocholanolone z wartością AUC 0,846 (95% CI: 0,754 do 0,909) pod krzywą ROC oraz swoistością 78,6% i czułością 92,0%, co wskazywało na jego największą efektywność w różnicowaniu zmian aktywności enzymatycznej pomiędzy badanymi grupami. Uzupełnieniem tego badania była kolejna publikacja osiągnięcia naukowego pt.: „**Changes of Androgen and Corticosterone Metabolites Excretion and Conversion in Cystic Fibrosis**”, w której Habilitant zbadał wpływ CF na wydzielanie pozostałych grup metabolitów hormonów steroidowych obecnych w moczu- mineralokortykosteroidów, androgenów i estrogenów u 25 chorych na CF i 74

**zdrowych dzieci. Były to również pionierskie badania w populacji pediatrycznej, które wykazały znaczące zmniejszenie wydalania większości mierzonych metabolitów w CF.** Różnice te zaobserwowano w grupie metabolitów progestagenów, a także wśród metabolitów kortykosteronu i androgenów. Pośród mineralokortykosteroidów największy spadek wydalania metabolitów steroidowych zaobserwowano dla tetrahydrodeoksykortykosteronu i 5 $\alpha$ -tetrahydrokortykosteronu. Ponadto wykazano wyższą aktywność dehydrogenazy 17 $\beta$ -hydroksysteroidowej i 17,20-liazy w szlaku  $\Delta 4$  w porównaniu do grupy kontrolnej, co może promować powstawanie androgenów poprzez „oboczny” szlak ich syntezy tzw. *backdoor pathway*. Stwierdzono również zwiększoną aktywność konwersji 11-oxysteroidów przez 5 $\alpha$ -reduktazę w szlaku *backdoor*, przy jednocześnie obniżonej aktywności 5 $\alpha$ -reduktazy w degradacji mineralokortykosteroidów i konwersji testosteronu do 5 $\alpha$ -dihydrotestosteronu. **Deregulacja hormonalna według uzyskanych nowatorskich wyników badań może być kolejnym ważnym czynnikiem w przebiegu CF, który należy wziąć pod uwagę przy planowaniu skutecznej i kompleksowej terapii.**

Następnym interesującym etapem badań Habilitanta było określenie roli hormonów steroidowych i aktywności poszczególnych enzymów biorących udział w steroidogenezie oraz metabolizmie hormonów steroidowych w patofizjologii otyłości, które stała się chorobą cywilizacyjną. Habilitant podkreślił w swoich pracach, że obwodowy metabolizm steroidów może być istotnym czynnikiem determinującym ich dostępność i może być odpowiedzialny za zmienioną aktywność hormonów w otyłości. W publikacji pt. „**Steroid Metabolism in Children and Adolescents With Obesity and Insulin Resistance : Altered SRD5A and 20 $\alpha$ /20 $\beta$ HSD Activity**” Habilitant ocenił metabolizm steroidów u 122 otyłych dzieci i zbadał, które zmiany aktywności enzymatycznej mogą być związane z insulinoopornością (IR), która jest składową choroby otyłościowej. Stwierdzono dodatni związek między aktywnością 5 $\alpha$ -reduktazy, a IR. Zjawisko to tłumaczy Habilitant mechanizmem kompensacyjnym w celu zmniejszenia lokalnej dostępności glikokortykosteroidów.

Kontynuacją badań nad rolą hormonów steroidowych w rozwoju i przebiegu otyłości u dzieci była kolejna publikacja pt.: „**The Impact of Obesity on the Excretion of Steroid Metabolites in Boys and Girls : A Comparison with Normal-Weight Children**”. Habilitant przedstawia ostatnie badania dostarczające dowody na to, że adipokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową mogą wpływać na wydzielanie steroidów nadnerczowych lub wpływać na ich metabolizm w wątrobie. Celem tego badania była ocena wydalania i metabolizmu steroidów u dzieci z otyłością w porównaniu z dziećmi z prawidłową masą ciała, szczególnie w odniesieniu do płci i etapu dojrzewania. Przeanalizowano dane kliniczne 191 dzieci w wieku od 5 do 18 lat, w tym 115 dotkniętych otyłością i 76 z prawidłową masą ciała. Habilitant porównał aż trzydzieści siedem metabolitów steroidowych wydalanych w moczu pomiędzy grupą uczestników z otyłością i prawidłową masą ciała. Wykazano, że dzieci z otyłością charakteryzowały się zwiększonym wydalaniem steroidów ze wszystkich szlaków, to jest mineralokortykosteroidów: tetrahydrodeoksykortykosteron, tetrahydro-11dehydrokortykosteron, tetrahydrokortykosteron i 5 $\alpha$ -tetrahydrokortykosteron,

glikokortykoidów: tetrahydrokortyzol, 5 $\alpha$ -tetrahydrokortyzol,  $\alpha$ -kortolon,  $\alpha$ -kortol,  $\beta$ -kortol ( $\beta$ -C) i 20 $\beta$ -dihydrokortyzon oraz androgenów nadnerczowych androsteron, etiocholanolon, androstendiol, 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron, testosteron, 11 $\beta$ -hydroksyandrosteron, 16 $\alpha$ -hydroksy-DHEA i androstenotriol. Różnice te były szczególnie unaocznione w podgrupie przedpokwitaniowej. Interesujący był fakt zwiększonego wydalania androgenów ze wzmocnionym szlakiem *backdoor* u dzieci z otyłością. Wielką wartością pracy były wyniki uzyskane po przeprowadzeniu analizy statystycznej krzywych ROC. Habilitant wykazał, że 17-hydroksypregnanolon jest najlepszym wskaźnikiem różnicującym zmiany metabolitów steroidowych między prawidłową masą ciała, a otyłością u chłopców w okresie przedpokwitaniowym, podczas gdy u dziewcząt był to androstendiol. W grupie zaawansowanego dojrzewania najlepszym wskaźnikiem różnicującym prawidłową i nadmierną masę ciała okazał się 20 $\alpha$ -dihydrokortyzon u chłopców i 20 $\beta$ -dihydrokortyzol u dziewcząt. Podsumowując Habilitant na podstawie przeprowadzonych badań wykazał znacznie wyższą eliminację z moczem kilku metabolitów steroidowych u dzieci z otyłością w porównaniu z rówieśnikami o prawidłowej masie ciała. **Ważnym wnioskiem Habilitanta było stwierdzenie, że otyłość u młodzieży wiąże się ze zwiększoną aktywnością wszystkich szlaków steroidogenezy kory nadnerczy oraz podwyższonym wydalaniem androgenów z wyraźnie wzmocnionym szlakiem *backdoor*.**

W ostatniej pracy składającej się na przedstawiony mi do oceny cykl publikacji pt.: „**The Association of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis with Appetite Regulation in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs)**” Habilitant opisał wpływ prenatalnej ekspozycji alkoholu na zaburzenia funkcji regulacyjnej osi HPA w kontroli apetytu z uwagi na znany fakt, że ekspozycja na alkohol w życiu płodowym może powodować upośledzenie wzrostu, szeroki zakres zaburzeń rozwojowych, fizycznych i poznawczych u dzieci, określanych zbiorczo jako spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych (FASD). **Część eksperymentalna badania polegała na określeniu poziomu hormonów zaangażowanych w działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza: proopiomelanokortyny (POMC), kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), w surowicy pacjentów z FASD techniką immunoenzymatyczną lub chemiluminescencyjną. Wartość przeprowadzonych badań podnosi fakt, że żaden z tych hormonów nie był dotychczas oceniany w FASD.** Badania na modelach zwierzęcych i ludzkich dowodzą, że niedobór POMC sprzyja rozwojowi otyłości i IR. W badaniu wzięło udział 62 dzieci z diagnozą FASD postawioną w oparciu o najnowsze polskie wytyczne, w wieku od 4 miesięcy do 16,5 lat oraz 23 zdrowe osoby z grupy kontrolnej w wieku od 4 miesięcy do 17 lat. Uczestników z FASD podzielono na 3 podgrupy: FAS - płodowy zespół alkoholowy, ND-PAE zaburzenie neurobehawioralne związane z prenatalną ekspozycją na alkohol i ryzykiem FASD. Poziom POMC oznaczane techniką immunoenzymatyczną na czczo był znacząco niższy u pacjentów z FASD (10,97 vs 18,57 ng/ml,  $p = 0,039$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic w stężeniach kortyzolu i ACTH. Dokonano również analizy korelacji, którą wykazała, że POMC była dodatnio skorelowana z niektórymi parametrami klinicznymi, takimi jak wiek, percentyl BMI,

biomarkery gospodarki węglowodanowej i ACTH. Habilitant słusznie tłumaczy, że różnice w stężeniu POMC mogą wskazywać na zaangażowanie i/lub upośledzenie struktur ośrodkowego układu nerwowego, odpowiedzialnych za wystąpienie zaburzeń hormonalnych u osób z FASD, spowodowane prenatalną ekspozycją na alkohol. Deregulacja hormonalna w FASD może przyczyniać się do spowolnienia wzrostu i rozwoju dzieci, a także zaburzenia wielu innych procesów, w tym dysfunkcji neurologicznych / neurorozwojowych.

**Podsumowując monotematyczny cykl artykułów, w którym powstanie znaczący udział jest dra. n. farm. Rafała Podgórskiego Łuszczki, powstał jako rezultat przemysłanej, wnikliwej, wieloletniej pracy naukowej.**

**Zdaniem Recenzenta na uznanie zasługują następujące spostrzeżenia:**

1. W przebiegu mukowiscydozy zauważa się wyraźny spadek aktywności wydzielniczej nadnerczy, dotyczący wszystkich grup hormonów steroidowych: glikokortykosteroidów, mineralokortykosteroidów, androgenów nadnerczowych oraz prekursorów steroidowych.
2. Aktywność dehydrogenazy  $17\beta$ -hydroksysteroidowej i  $17,20$ -liazy w szlaku  $\Delta 4$  jest wyższa w mukowiscydozie w porównaniu do grupy kontrolnej, co może promować powstawanie androgenów poprzez „oboczny” szlak ich syntezy tzw. *backdoor pathway*.
3. Aktywność  $5\alpha$ -reduktazy w degradacji mineralokortykosteroidów i konwersji testosteronu do  $5\alpha$ -dihydrotestosteronu jest niższa w u chorych na mukowiscydozę. Jej aktywność jest jednak wyższa w konwersji  $11$ -oxysteroidów w szlaku *backdoor*.
4. U otyłych pacjentów pediatrycznych z insulinopornością aktywność  $5\alpha$ -reduktazy jest zwiększona.
5. Dzieci z otyłością charakteryzują się zwiększonym wydalaniem metabolitów steroidowych ze wszystkich szlaków steroidogenezy: mineralokortykosteroidów, glikokortykosteroidów oraz androgenów nadnerczowych z wyraźnie wzmocnionym szlakiem *backdoor*.
6. Poziom proopiomelanokortyny w surowicy pacjentów z FASD jest niższy niż osób zdrowych.

**Dorobek naukowo-badawczy dr n. farm. Rafał Podgórskiego jest imponujący i obejmuje:**

- 22 oryginalne prace twórcze, niewchodzące w skład osiągnięcia naukowego,
- 12 prac poglądowych,
- 6 oryginalnych prac twórczych, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego,
- 65 rozdziałów w monografii,
- 7 streszczeń na konferencjach zagranicznych i krajowych.

Wartość punktowa wszystkich publikacji według wykazu czasopism naukowych MNiSW/MEiN zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 3088 punkty, w tym po uzyskaniu

stopnia naukowego doktora 3024 punktów.

**Sumaryczny Impact Factor wynosi 103,26, w tym po uzyskaniu stopnia naukowego doktora 99,94. Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) wszystkich publikacji według bazy Scopus wynosi 323 oraz według bazy Web of Science 294. Indeks Hirscha według bazy Scopus wynosi 8, według bazy Web of Science 9.**

**Warto podkreślić, że dotychczasowe badania Habilitanta prowadzone były w ramach nie tylko współpracy krajowej, ale również międzynarodowej i wspólnych projektów oraz grantów naukowych.**

- 1) Habilitant jest kierownikiem projektu realizowanego w ramach grantu NCN- konkurs Miniatura 6 pt. *Diagnostyka zaburzeń metabolizmu hormonów steroidowych u pacjentów dotkniętych zespołem FAS (2022/06/X/NZ5/01633)*.
- 2) Od 2021 roku jest współwykonawcą w realizacji wielośrodkowego projektu wraz z partnerami w Niemczech i Hiszpanii *Goat Infant Formula Feeding and Eczema (the GraFFE Study)*, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04599946.
- 3) Od 2023 roku pełni funkcję współwykonawcy w wielośrodkowym projekcie *Częstość występowania otyłości monogenowej wśród polskich dzieci i młodzieży z otyłością olbrzymią – Polsko-Niemieckie badanie kliniczne i genetyczne (2021/41/B/NZ5/01676)* finansowanego przez NCN w ramach programu OPUS.
- 4) Współuczestniczy w realizacji projektu: *Nowe prenyloflawonoidy ukierunkowane w nowotwory nadprodukujące witaminy z grupy B* (2017/01/X/NZ9/00161) finansowanego przez NCN w ramach programu OPUS.
- 5) Współuczestniczył w realizacji projektu: *Nowy System Dostarczania leku-badania MRI* (2012/07/B/NZ7/03618) finansowanego przez NCN w ramach programu OPUS.
- 6) Był również wykonawcą projektu *Human Performance Program- monitorowanie wybranych parametrów zdrowotnych żołnierzy sił specjalnych nr N3\_081 (44/UR/1/DG/PCI/2021)* finansowanego przez Podkarpackie Centrum Innowacji.

### **Działalność dydaktyczna i organizacyjna**

Od początku swojej pracy zawodowej dr n. farm. Rafał Podgórski aktywnie uczestniczył w procesie dydaktycznym prowadząc zajęcia w ramach pensum nauczyciela akademickiego. Prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z biochemii i chemii ogólnej dla studentów kierunku lekarskiego, w tym anglojęzycznych. Ponadto prowadził wykłady i ćwiczenia z: biochemii dla studentów fizjoterapii, chemii fizycznej dla studentów biotechnologii, farmakologii dla pielęgniarstwa, chemii żywności oraz analizy i oceny jakości żywności dla studentów dietetyki, podstawy ordynowania leków i środków spożywczych dla studentów pielęgniarstwa i położnictwa. Jest również współautorem dwóch monografii dydaktycznych dla studentów kierunku lekarskiego, lekarskiego anglojęzycznego i położnictwa zatytułowanych odpowiednio „*Laboratorium z biochemii i chemii ogólnej dla studentów kierunku lekarskiego*” Galiniak Sabina, Aebisher David, **Podgórski Rafał**, Kubrak Tomasz Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota. Uniwersytet Rzeszowski, 2021 „*Laboratory of biochemistry and general chemistry for medical students*” Galiniak S, Aebisher D, **Podgórski R**, Kubrak T,

Bartusik-Aebisher D. Uniwersytet Rzeszowski, 2021 „Opieka nad matką i dzieckiem w praktyce: scenariusze symulacyjne” - redakcja naukowa Barbara Zych, Bogumił Lewandowski, rozdział: *Ordynowanie leków w praktyce zawodowej położnej - praktyczne przykłady*, autorzy: **Podgórski Rafał**, Podgórska Dominika, Rzeszów: Uniwersytet Rzeszowski, 2020. Ponadto jest współautorem 53 publikacji wraz ze studentami kierunku lekarskiego UR.

**Dr n. farm. Rafał Podgórski pełni funkcję recenzenta publikacji w czasopismach naukowych międzynarodowych i krajowych**

Od roku 2015 wykonał łącznie 22 recenzje prac naukowych w czasopismach: w *Acta Chromatographica*, *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *Frontiers in Endocrinology*, *Frontiers in Pediatrics*, *Open Chemistry*, *Polish Journal of Pediatrics*.

Znacząca część aktywności zawodowej Habilitanta związana jest z pracą na Uniwersytecie Rzeszowskim:

Od 01.10.2019 – obecnie - pełni funkcję **Prodziekana Kolegium Nauk Medycznych** Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Od 02.2022 – obecnie - jest **członkiem Komisji Jakości Kształcenia Konferencji Rektorów Akademickich Uczelni Medycznych**

Od 15.XI.2016 do 30.IX.2019 - pełnił funkcję **zastępcy dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej** Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Od X do XII 2018 oraz od X do XII 2021 - przewodniczył zespołowi przygotowującego raport samooceny dla kierunku lekarskiego na potrzeby wizytacji polskiej Komisji Akredytacyjnej.

Od III - V 2021- przewodniczył zespołowi przygotowującego wniosek o uzyskanie akredytacji dla kierunku lekarskiego Kolegium Nauk Medycznych przez Konferencję Rektorów Akademickich Uczelni Medycznych.

Od I - III 2019 - był członkiem w zespole przygotowującym wniosek o otrzymanie uprawnień do nadawania stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych.

Od III.2017 do IX 2019 - był członkiem w Radzie Wydziału Medycznego UR jako przedstawiciel nauczycieli akademickich.

Od XI.2016 - jest członkiem w Radzie Instytutu Medycyny Doświadczanej i Klinicznej, a od X.2019 w Radzie Instytutu Nauk Medycznych UR.

Od I.2018 - bierze udział w pracach pięcioosobowego zespołu przygotowującego wniosek o dofinansowanie celem budowy i wyposażenia Wieloprofilowego Centrum Symulacji Medycznej zakończony przyznaniem finansowania w wysokości 13 523 079,69 zł.

Od VI do X 2018 - był członkiem Komisji Rekrutacyjnej na kierunku English Division.

Od VII 2023 - jest członkiem Komisji ds. Nostryfikacji Dyplomów w Instytucie Nauk Medycznych.

**Dr n. farm. Rafał Podgórski otrzymał nagrody i wyróżnienia za działalność dydaktyczną i organizacyjną:**

- nagroda zespołowa JM Rektora UR za przygotowanie wniosku o uzyskanie przez Wydział Medyczny UR uprawnień do nadawania stopnia doktora nauk medycznych (2019 rok)
- nagroda okolicznościowa JM Rektora UR z okazji 20 rocznicy powstania UR za znaczący wkład w rozwój i funkcjonowanie Uczelni (2021 rok)
- nagroda JM Rektora UR za wkład w uzyskanie uprawnień do prowadzenia kierunku analityka medyczna (2022 rok).

**Wnioski końcowe**

Dr n. farm. Rafał Pogórski jest w pełni samodzielnym pracownikiem nauki, który w umiejętny sposób potrafi godzić obowiązki zawodowe z pracą naukową i dydaktyczną oraz organizacyjną. Posiada niezwykle bogaty, nowoczesny oraz nowatorski w założeniach i realizacji warsztat kliniczny i badawczy.

**Konkludując uważam, że potencjał intelektualny Habilitanta, Jego dotychczasowy dorobek naukowy, umiejętność współpracy twórczej z zespołem i z innymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi, ogromne zaangażowanie w działalność ze środowiskiem pediatrycznym, jak również znacząca aktywność dydaktyczna i organizacyjna w wielu obszarach powodują, iż dr n. farm. Rafał Podgórski należy do jednych z najbardziej wyróżniających się osób zajmujących się diagnostyką laboratoryjną w zakresie zaburzeń biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych zarówno w Polsce jak i w Europie.**

Stwierdzam, że całokształt dorobku, w tym dotychczasowe osiągnięcia naukowo-badawcze, dydaktyczne i organizacyjne, które w pełni spełniają wymagania określone w art. 221 pkt ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478) pozwalają mi z pełnym przekonaniem wystąpić do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego z pełnym poparciem wniosku o nadanie dr n. med. Rafałowi Podgórskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego. **Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionego mi do oceny wysoce imponującego całościowego dorobku, naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego.**