



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu WYDZIAŁ LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	08-05-2019
L.dz. DL:	1358/18
Znak sprawy DL:	

Recenzja

osiągnięcia naukowego pt.: „Wpływ wybranych substancji pochodzenia naturalnego oraz leków na metabolizm, strukturę oraz własności biomechaniczne tkanki kostnej” oraz aktywności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej dr n. med. Beaty Nowak, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Informacje podstawowe o Habilitantce

Dr Beata Nowak jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (AM) we Wrocławiu, którą ukończyła w 2001 r. W latach 2002-2006 odbyła studia doktoranckie w Zakładzie Reumatologii na Wydziale Lekarskim AM we Wrocławiu i uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Rola tlenu azotu w przebiegu procesu zapalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”. W latach 2003-2007 była rezydentem na Oddziale Wewnętrznym i Reumatologii Okręgowego Szpitala Kolejowego, a od 2007 do 2008 r. kontynuowała rezydenturę w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, w którym została zatrudniona na stanowisku młodszego asystenta (2008-2009), następnie starszego asystenta (2009-2016). W 2008 r. podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, początkowo na etacie asystenta, a od 2009 r. do dnia dzisiejszego jest zatrudniona na stanowisku adiunkta. W 2008 r. dr Beata Nowak uzyskała tytuł specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych, a w 2012 r. w zakresie reumatologii.

Habilitantka odbyła dwa staże zagraniczne: dwumiesięczną praktykę w King's Collage Hospital w Londynie, jeszcze podczas studiów oraz trzymiesięczny staż naukowy w ramach programu ERASMUS dla doktorantów w Klinice Reumatologii w Charite, Humboldt Universität, w Berlinie.

Ocena cyklu powiązanych tematycznie publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi cykl 6 powiązanych tematycznie publikacji pt.: „**Wpływ wybranych substancji pochodzenia naturalnego oraz leków na metabolizm, strukturę oraz własności biomechaniczne tkanki kostnej**” opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Sumaryczny impact factor tych publikacji wynosi 14,174, a liczba punktów MNiSW 150. W czterech pracach Kandydatka jest pierwszym, a w dwóch drugim autorem. Wkład Habilitantki w publikacjach, w których jest pierwszym autorem, wynosił od 65 do 70%, a w 2 pracach, w których jest drugim autorem od 20 do 25%. We wszystkich sześciu publikacjach Habilitantka była także autorem korespondencyjnym. W oświadczeniach Habilitantka deklaruje swoją kluczową rolę w opracowaniu koncepcji i planu badań, ich prowadzeniu i opracowaniu wyników. Do publikacji załączono ponadto wymagane oświadczenia współautorów prac o ich indywidualnym wkładzie w powstanie poszczególnych publikacji. Po analizie przedstawionych deklaracji należy podkreślić wiodącą rolę Habilitantki w opracowaniu koncepcji, wykonaniu i publikacji uzyskanych badań.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki dotyczy zagadnień związanych z osteoporozą, zarówno polekową, jak i osteoporozą pomenopauzalną, która jest uznana dziś za chorobę cywilizacyjną. Osiągnięcie naukowe Habilitantki jest kompleksową i wnikliwą analizą podjętych zagadnień. Dr Beata Nowak postanowiła zbadać wpływ znanych, przewlekle stosowanych w praktyce klinicznej leków oraz nowych substancji pochodzenia naturalnego na metabolizm, strukturę oraz własności biomechaniczne tkanki kostnej u zwierząt doświadczalnych. Polekowa osteoporoza jest ważnym problemem klinicznym, ponieważ wiele leków wpływa niekorzystnie na metabolizm tkanki kostnej. Wprowadzenie do terapii nowych leków oraz polifarmakoterapia stosowana u coraz starszych pacjentów uzasadnia potrzebę poszukiwania nowych substancji hamujących rozwój osteoporozy, jak i ocenę wpływu nowych i aktualnie stosowanych leków na tkankę kostną i jej metabolizm. Tematyka badań Habilitantki jest więc ważnym problemem klinicznym oraz socjoekonomicznym w krajach rozwijających się, bowiem wraz z wydłużeniem się okresu życia zwiększa się liczba osób leczonych z powodu osteoporozy i jej następstw.

W dwóch pracach Habilitantka oceniała wpływ retinoidów na metabolizm tkanki kostnej oraz jej właściwości biomechaniczne. W pierwszej pracy badała wpływ beksarotenu – selektywnego agonisty receptora retinoidowego X (RXR) oraz tazarotenu – selektywnego agonisty receptora kwasu retinowego (RAR) na metabolizm tkanki kostnej u szczurów otrzymujących badane leki przez 2 tygodnie. Badania wykazały, że beksaroten zwiększał, a tazaroten hamował metabolizm tkanki kostnej. Przeciwnie działanie badanych leków na

markery obrotu kostnego, zainspirowało Habilitantkę do dalszych badań, w których tazaroten podawano przez dłuższy okres czasu (8 tygodni). U badanych zwierząt potwierdzono hamujące działanie tazarotenu na metabolizm tkanki kostnej i pogorszenie jej własności biomechanicznych.

Kolejna praca Habilitantki dotyczyła wpływu leków, często stosowanych u dzieci, na szkielet w okresie ich wzrostu. Przesłanką do podjęcia tego tematu jest fakt, że szczytowa masa kostna wpływa na ryzyko rozwoju osteoporozy i w następstwie występowanie późniejszych złamań w wieku podeszłym. W pracy oceniano wpływ pantoprazolu na metabolizm kostny, gęstość mineralną kości i parametry histomorfometryczne kości udowych u młodych szczurów, którym podawano pantoprazol przez 12 tygodni. Uzyskane wyniki wykazały, że długotrwałe podawanie tego IPP w okresie wzrostu może niekorzystnie wpływać na tkankę kostną z powodu pojawiającej się hipokalcemii, a zmniejszenie grubości płytek wzrostowych może w przyszłości doprowadzić do zahamowania wzrostu i osiągnięcia mniejszej szczytowej masy kostnej. W ramach badań dotyczących często stosowanych leków w okresie wzrostu, które mogą niekorzystnie wpływać na metabolizm tkanki kostnej, Habilitantka oceniała także efekty po długotrwałym podawaniu ranitydyny – antagonisty receptora histaminowego H₂ młodym szczurom przez okres 12 tygodni. Badanie wykazało niekorzystny wpływ tego leku na tkankę kostną.

Dwie prace dotyczyły badań doświadczalnych związanych z poszukiwaniem nowych substancji pochodzenia naturalnego, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Habilitantka oceniała wpływ kemferolu i mangiferyny na metabolizm tkanki kostnej oraz parametry histomorfometryczne i biomechaniczne kości u szczurów samic poddanych owariektomii. Badania wykazały korzystny antyresorpcyjny wpływ kemferolu na zaburzenia metabolizmu kostnego wywołanego hipogonadyzmem oraz zmniejszenie nadmiernego przyrostu ciała indukowanego niedoborem estrogenów. Nie wykazano również przerostu endometrium, który należy do działań niepożądanych hormonalnej terapii zastępczej.

Interesujące wyniki badań dotyczyły także mangiferyny, ksantonu pochodzenia roślinnego, występującego w mieszankach ziołowych, które są wykorzystywane w tradycyjnej medycynie chińskiej. Związek ten został wyizolowany w Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej z kłaczy *Belamcada chinensis*. Podawanie przez 6 miesięcy mangiferyny, szczurom poddanym owariektomii, wykazało zahamowanie resorpcji tkanki kostnej oraz nadmiernego przyrostu masy ciała, spowodowanego niedoborem estrogenów.

Podsumowując tę część dorobku naukowego Habilitantki stwierdzam, że prace oryginalne o charakterze eksperymentalnym przedstawione przez dr Beatę Nowak jako szczególne osiągnięcie naukowe są spójne tematycznie, poruszają zagadnienia o znaczeniu praktycznym, istotne dla praktyki klinicznej. Ich wyniki zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz przedstawione na zjazdach krajowych i międzynarodowych. W badaniach zastosowano oryginalne metody badawcze, szczególnie w pracy dotyczącej mangiferyny, w której wykorzystano metodę microtomografii komputerowej do badania kości udowych i piszczelowych u szczurów. Moim zdaniem, wartość naukowa prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Beaty Nowak spełnia wszystkie kryteria określone w art. 16 ustawy o stopniach i tytule naukowym.

Ocena osiągnięć stanowiących o pozostałej aktywności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej Habilitantki

W dotychczasowej działalności naukowo-badawczej dr Beaty Nowak można wyróżnić dwa główne kierunki badań, tj. poszukiwanie biomarkerów i czynników prognostycznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz substancji pochodzenia naturalnego korzystnie wpływających na metabolizm i strukturę tkanki kostnej.

Według analizy bibliometrycznej, przygotowanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, dorobek naukowy dr n. med. Beaty Nowak obejmuje 27 prac oryginalnych, w tym 18 opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczny impact factor tych prac wynosi 38,436; liczba punktów KBN/MNiSW 425. Dziewięć prac opublikowano w czasopismach spoza listy filadelfijskiej. Prace te uzyskały 67 pkt. KBN/MNiSW. Kandydatka jest także współautorem 2 opisów przypadków. Publikacje te uzyskały 8 pkt. KBN/MNiSW, oraz 7 prac poglądowych o sumarycznej liczbie pkt. KBN/MNiSW – 18. Dorobek ten uzupełniają 23 rozdziały w podręcznikach krajowych, autorstwo 1 monografii, 20 prac popularno-naukowych oraz 1 list do redakcji czasopisma z listy filadelfijskiej (IF=2,25). Habilitantka jest także współautorem 51 streszczeń prac przedstawionych na zjazdach naukowych międzynarodowych (41) i krajowych (10).

Sumaryczny impact factor wszystkich prac Kandydatki wynosi 38,436; liczba punktów KBN/MNiSW 518. Prace Kandydatki cytowano 77 razy (bez autocytowań); indeks Hirscha wynosi 5. Wyłączając 6 prac stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki, IF wynosi 24,262, a liczba pkt. KBN/MNiSW 368. Kandydatka była pierwszym autorem w 34 publikacjach. Ich sumaryczny impact factor wynosi 11,522.

Dr Beata Nowak rozpoczęła swoją działalność naukowo-badawczą już podczas studiów, aktywnie uczestnicząc w pracach Studenckiego Koła Naukowego w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM we Wrocławiu. W tym okresie powstały 3 prace, których Habilitantka była współautorem. Badania dotyczące oceny bólu u dzieci z chorobą nowotworową i porównania przydatności różnych skal wizualnych w tej ocenie zostały przedstawione na krajowej konferencji Studenckich Kół Naukowych oraz międzynarodowym sympozjum (Symposium on Pediatric Hematology and Oncology). Po ukończeniu studiów i stażu podyplomowego, rozpoczęła studia doktoranckie, w ramach których zajęła się badaniem udziału tlenu azotu w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. Badania te stały się podstawą Jej rozprawy doktorskiej. Równocześnie podjęła kształcenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych. Należy podkreślić, że intensywne kształcenie zawodowe zaowocowało opanowaniem przez Habilitantkę badania ultrasonograficznego układu ruchu, które jako pierwsza, wprowadziła na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Okręgowego Szpitala Kolejowego, na którym wówczas pracowała. Kontynuowała także swoje badania naukowe. Zagadnienia związane z etiopatogenezą chorób reumatycznych oraz poszukiwaniem czynników rokowniczych o potencjalnym znaczeniu klinicznym, były głównym kierunkiem Jej działalności naukowej, po uzyskaniu stopnia doktora. Kandydatka nawiązała współpracę z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN. Efektem tej współpracy były badania, prowadzone w ramach projektów naukowych finansowanych przez KBN, dotyczące ekspresji wybranych czynników transkrypcyjnych w patogenezie zapalenia stawów oraz ich przydatności rokowniczej. Badano ekspresję NFκB oraz czynników układu kinaz JAK/STAT (STAT1, 3, 4, 5 i 6) w leukocytach krwi obwodowej oraz w błonie maziowej u chorych na RZS o niekorzystnym rokowaniu. W drugim projekcie oceniano aktywację układu kinaz JAK/STAT oraz profil cytokin u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Habilitantka aktywnie uczestniczyła w przygotowaniu i realizacji tych projektów.

Dalsza współpraca z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN dotyczyła znaczenia wybranych polimorfizmów genów kodujących czynnik martwicy nowotworów TNF- α , receptory dla TNF oraz wybranych parametrów klinicznych i biomarkerów w efektywności terapii inhibitorami TNF- α u chorych na RZS. Badania te realizowano w ramach projektu finansowanego przez NCN, w którym Habilitantka była wykonawcą. Wyniki tych badań opublikowano w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym oraz przedstawiono na zjazdach i konferencjach naukowych.

Badania nad poszukiwaniem czynników prognostycznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów przyczyniły się do wykazania, że przeciwciała przeciw wimentynie, przeciw cytrulinowanemu peptydowi I enolazy alfa, przeciw filagrynie, przeciw heterogennemu kompleksowi rybonukleoproteiny/anty-RA33 i przeciw karbamylowanym peptydom mogą być czynnikami prognostycznymi we wczesnym zapaleniu stawów. Obserwacje te zostały zaakceptowane do druku w *Clinical Rheumatology*, czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

We współpracy z Kliniką Kardiologii oraz Kliniką Angiologii, Diabetologii i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, dr Beata Nowak, uczestniczyła w badaniach dotyczących etiopatogenezy przedwczesnej miażdżycy u chorych na toczeń rumieniowaty układowy i reumatoidalne zapalenie stawów.

Po zatrudnieniu w Katedrze i Zakładzie Farmakologii, Habilitantka nadal współpracuje z Kliniką Reumatologii i Chorób Wewnętrznych i kontynuuje swoje badania naukowe dotyczące zapalenie stawów, poszerzając warsztat badawczy o modele eksperymentalne. Uczestniczyła również w pracach eksperymentalnych oceniających wpływ aktywnych substancji pochodzenia naturalnego na układ sercowo-naczyniowy u królików z hipercholesterolemią indukowaną dietą. Wyniki tych badań zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o wysokich współczynnikach oddziaływania. Stwierdzony w tych badaniach korzystny wpływ ekstraktu z derenia właściwego na indukowane hipercholesterolemią zaburzenia metabolizmu kostnego był przedmiotem zgłoszenia patentowego, którego Habilitantka jest współautorem (2017 r.) nt.: „Zastosowanie derenia właściwego *Cornus mas L.* lub jego tkanek lub ich wytworów, zwłaszcza ekstraktu z owoców”.

W dorobku Habilitantki należy wyróżnić także opisy przypadków i prace pogładowe o charakterze dydaktycznym, istotne dla lekarzy praktyków. Habilitantka była autorem i współautorem 23 rozdziałów w monografiach o zasięgu krajowym.

Habilitantka aktywnie uczestniczy w życiu naukowym, m.in. poprzez udział w krajowych i międzynarodowych zjazdach i konferencjach naukowych, na których przedstawia wyniki swoich badań (w formie plakatów i prezentacji ustnych) i promuje wiedzę w zakresie prowadzonej tematyki badawczej.

W dotychczasowej karierze Habilitantka była kierownikiem 2 projektów badawczych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu: projektu dla młodych naukowców oraz wewnętrznego projektu badawczego realizowanego w ramach badań własnych uczelni. Aktywnie uczestniczyła w charakterze wykonawcy w realizacji 10

projektów naukowych: 1 projektu w ramach grantu promotorskiego, 2 projektów finansowanych przez KBN, 2 projektów finansowanych przez NCN oraz 5 projektów finansowanych przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. Dr Beata Nowak uczestniczy w konsorcjum naukowym w ramach grantu NCN pomiędzy Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu oraz Politechniką Wrocławską. Projekt ten jest aktualnie realizowany (czas realizacji 2017-2020) i dotyczy oceny prenylowanych flawonoidów chmielu na indukowane hipogonadyzmem zaburzenia termoregulacji oraz metabolizmu, struktury i własności biomechanicznych tkanki kostnej.

Dr Beata Nowak bierze udział w działalności dydaktycznej przed i podyplomowej. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z zakresu farmakologii dla polskich i anglojęzycznych studentów na III i IV roku Wydziału Lekarskiego oraz III roku Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego. W ramach szkolenia podyplomowego współorganizuje i prowadzi wykłady na kursach dla lekarzy specjalizujących się w zakresie reumatologii. Była opiekunem kilkudziesięciu lekarzy odbywających staże z reumatologii w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w ramach kształcenia specjalizacyjnego z chorób wewnętrznych i z reumatologii.

Prowadzi wykłady oraz warsztaty USG dla lekarzy POZ w programie realizowanym z funduszy unijnych nt.: „Zapobieganie niepełnosprawności w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu” (oś priorytetowa: V Wsparcie obszaru dla zdrowia; działanie 5.1 Programy profilaktyczne; zadanie 2: Edukacja w zakresie diagnostyki RZS).

Habilitantka aktywnie włącza się także w popularyzację nauki w swoim środowisku. Brała udział w XX Dolnośląskim Festiwalu Nauki w 2017 r. Współpracuje z redakcjami czasopism popularyzujących wiedzę z dziedziny reumatologii wśród lekarzy różnych specjalności, m.in. z „Przeglądem Reumatologicznym” i redakcją „Służby Zdrowia”.

Dr Beata Nowak uczestniczy w pracach towarzystw naukowych, do których należy. W latach 2003-2007 była członkiem Towarzystwa Internistów Polskich. Od 2003 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, a od 2010 r. aktywnie uczestniczy w pracach Sekcji Diagnostyki Obrazowej tego Towarzystwa. W 2011 r. została zastępcą kierownika Podsekcji Diagnostyki Ultrasonograficznej. Od 2011 r. została powołana na stanowisko polskiego przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego w EULAR (European League Against Rheumatism) – Standing Committee on Imaging. Od 2009 r. należy także do Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Trzykrotnie była członkiem komitetu naukowego, wykładowcą oraz prowadziła warsztaty na międzynarodowych kursach pod patronatem EULAR organizowanych w Warszawie (2009 r., 2010 r.) oraz w Pradze (2011 r.).


Habilitantka 3 krotnie recenzowała prace nadsyłane do redakcji czasopism z listy fildelfijskiej (*Advances in Medical Sciences* oraz *Clinical Rheumatology*). Dr Beata Nowak została uhonorowana Medalem Edukacji Narodowej.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że dr n. med. Beata Nowak jest znakomicie przygotowana do samodzielnej działalności naukowo-badawczej. Cykl publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek dr Beaty Nowak, opublikowany w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i krajowym, stanowią oryginalny i praktycznie istotny wkład w dziedzinie badań z dziedziny reumatologii. Umiejętność Habilitantki do współpracy z innymi zespołami badawczymi, zaangażowanie w działalność dydaktyczną, popularyzatorską oraz w szkolenie młodej kadry sprawiają, że jest cenionym nauczycielem akademickim i klinicystą. Jej wiedza i umiejętności praktyczne w zakresie reumatologii zostały docenione na arenie krajowej i międzynarodowej. Dr Beata Nowak jest autorem i współautorem kilkudziesięciu rozdziałów w monografiach o zasięgu krajowym. Jest zapraszana jako wykładowca oraz osoba prowadząca zajęcia warsztatowe z zakresu reumatologii na międzynarodowych kursach organizowanych przez EULAR.

Na tej podstawie stwierdzam, że dr n. med. Beata Nowak spełnia wszystkie wymagania wynikające z Ustawy z dnia 14 marca 2003r. z późn. zmianami o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i z Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i przedkładam do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o nadanie Pani dr Beacie Nowak stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Szczecin, 2 maja 2019 r.

KIEROWNIK
Zakładu Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej

prof. dr hab. Barbara Gawronska-Szklarz