



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Katedra i Zakład

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu	
DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	27-05-2019
L.dz. DL	1658/19
Znak sprawy DL	

Warszawa, 21.05.2019

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym
dr Beaty Nowak
w dziedzinie nauk medycznych
w dyscyplinie medycyna

Osiągnięciem naukowym zgłoszonym przez Panią dr Beatę Nowak jako podstawę wszczęcia postępowania habilitacyjnego jest cykl powiązanych tematycznie publikacji pt.: „Wpływ wybranych substancji pochodzenia naturalnego oraz leków na metabolizm, strukturę oraz własności biomechaniczne tkanki kostnej”.

W przedłożonym do oceny cyklu znajduje się 6 publikacji - doniesień oryginalnych, w których Habilitantka jest, w czterech przypadkach pierwszym, a w dwóch przypadkach drugim autorem.

Artykuły zostały opublikowane w czasopismach o łącznym wskaźniku oddziaływania $IF=14,174$ (Liczba punktów MNiSW/KBN: 150). Taki wynik bibliometryczny odpowiada wymogom stawianym na ogół przez Rady Naukowe opiniujące dorobek kandydatów do stopnia dr habilitowanego.

Przedstawiony do oceny dorobek jest, bez wątplenia, spójny tematycznie. Wszystkie doniesienia dotyczą charakterystyki tkanki kostnej w odpowiedzi na wybrane substancje w układzie eksperymentalnym in vivo w modelu szczurzym. W czterech publikacjach Habilitantka analizuje wpływ wybranych substancji czynnych leków, stosowanych klinicznie w różnych wskazaniach, na metabolizm kostny a także na właściwości mechaniczne kości udowej zwierząt poddanych owariektomii przyjmujących badane preparaty, w porównaniu z kontrolą. Oprócz tego, w dwóch publikacjach Habilitantka analizuje wpływy dwóch nowych substancji, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, na tkankę kostną w analogicznym układzie eksperymentalnym.

Wyznacznikiem wpływu badanych substancji na tkankę kostną szczura jest ocena metabolizmu kostnego ocenianego w powszechnie przyjętych testach laboratoryjnych oceniających markery obrotu kostnego. Dodatkowo, w trzech publikacjach oceniane są właściwości mechaniczne tkanki kostnej w czteropunktowym teście zginania kości udowych szczurów eksperymentalnych przechowywanych w zamrożeniu - w oparciu o wartości naprężenia zginającego przy złamaniu oraz charakterystykę sztywności badanej tkanki. W trzech publikacjach brana jest pod uwagę analiza densytometryczna a w dwóch pracach prowadzono także obserwacje histologiczne poddając ocenie wskaźniki morfometryczne tkanki kostnej.

Wśród testowanych leków znajdują się beksaroten (selektywny agonista receptora retinoidowego X - RXR) i tazaroten (selektywny agonista receptora kwasu retinowego - RAR); ranitydyna (antagonista receptora histaminowego H2) oraz pantoprazol popularnego (inhibitor pompy protonowej). Wyniki

uzyskane w pierwszej pracy cyklu (*Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Jarosław Filipiak, Anna Nikodem, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Pieśniewska, Lidia Fereniec-Gołębiowska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szelaq.*: *The influence of bexarotene, a selective agonist of the retinoid receptor X (RXR), and tazarotene, a selective agonist of the retinoid acid receptor (RAR), on bone metabolism in rats. Adv.Med.Sci. 2016 Vol.61 no.1; s.85-89*) wskazują na różnice we wpływie beksarotenu i tazarotenu na metabolizm tkanki kostnej szczura, przy jednoczesnym obniżeniu stosunku masy kości udowej do masy ciała zwierząt (indeks kości udowej) w obu badanych grupach. Mogłoby to mieć szersze znaczenie – w kontekście niejednoznacznego stanu wiedzy w zakresie wpływu agonistów receptorów dla retinoidów na metabolizm tkanki kostnej. Autorka zauważa dodatkowo nieoczekiwaną rozbieżność pomiędzy obniżonymi wartościami indeksu kości udowej w badanych grupach a podwyższonymi wartościami naprężenia zginającego przy złamaniu. Jednakże, w mojej opinii istnieje ryzyko, iż wykazane różnice właściwości mechanicznych pomiędzy badanymi grupami są przypadkowe. Co prawda wskazano je, na podstawie analizy testem T-studenta, jako znamienne statystycznie, jednakże wyniki pomiarów wykonano na małej populacji (n=6) uzyskując bardzo małe różnice. Habilitantka słusznie postuluje potrzebę powtórzenia pomiarów właściwości mechanicznych. Taka obserwacja została uwzględniona w kolejnej pracy cyklu (*Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Jarosław Filipiak, Anna Nikodem, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Pieśniewska, Joanna Kwiatkowska, Bartosz Grothius, Adam Szelaq.*: *The negative impact of selective activation of retinoic acid receptors on bone metabolism and bone mechanical properties in rats. Adv.Clin.Exp.Med. 2016 Vol.25 no.2; s.213-218*), w badaniu zwierząt otrzymujących tazaroten – w późniejszym punkcie czasowym, bardziej zresztą adekwatnym do analizy zjawisk towarzyszących osteoporozie w przyjętym modelu. W tej pracy uzyskano spójne wyniki wskazujące na negatywny wpływ tazarotenu na metabolizm, na indeks kości udowej oraz sztywność tkanki kostnej szczura.

Dwie kolejne substancje lecznicze testowane w podobnym modelu eksperymentalnym, z użyciem młodych szczurów, stanowią leki często stosowane u dzieci, tj. pantoprazol - inhibitor pompy protonowej (IPP) (*Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Marta Rzeszutko, Krzysztof Zduniak, Marta Szandruk, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Marek Bolanowski, Małgorzata Pieśniewska, Joanna Kwiatkowska, Adam Szelaq.*: *Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats. Pharmacol.Rep. 2016 Vol.68 no.5; s.1060-1064*) oraz ranitydyna - antagonist receptoru histaminowego H₂ (*Agnieszka Matuszewska, Beata Nowak, Diana Jędrzejuk, Marcin Landwójtowicz, Ewa Sadanowicz, Tomasz Sozański, Joanna Kwiatkowska, Małgorzata Pieśniewska, Marek Bolanowski, Adam Szelaq.*: *Effect of long-term administration of ranitidine, a histamine H₂ receptor antagonist, on bone metabolism in young growing rats. Pharmacol.Rep. 2018 Vol.70 no.5; s.951-954*). Intencją Autorów była weryfikacja, czy badane leki wpływają na szkielet młodego organizmu i w przytoczonych publikacjach oceniano to u młodych szczurów poprzez ocenę markerów metabolizmu kostnego i wskaźników densytometrycznych a w pierwszej z tych prac dodatkowo w ocenie histomorfometrycznej. Uzyskane wyniki nie wskazują na wyraźny wpływ badanych leków na badane parametry tkanki kostnej. Tylko niektóre wskaźniki różniły się w stosunku do grupy kontrolnej znamienne statystycznie. Przy czym nawet gdy spełnione były formalne kryteria znamienności statystycznej, różnice nie były duże - w większości bliskie błędowi metody. Tym niemniej, wnioski z obu prac o możliwym wpływie badanych leków, podawanych w okresie wzrostu, są sformułowane ostrożnie i jako takie, bronią się w świetle uzyskanych wyników.

Dokumentacja wyników w dwóch ostatnich pracach cyklu, poświęconych badaniu nowych substancji, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej jest, w mojej cenie, najbardziej przekonująca. Posiłkując się wynikami analiz densytometrycznych,

histomorfometrycznych, pomiarem markerów metabolizmu kostnego i wynikami prób mechanicznych, Autorzy wykazali znacząco korzystne działanie kemferolu i mangiferyny na tkankę kostną w modelu in vivo – z użyciem szczurów poddanych owariektomii (Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Anna Nikodem, Jarosław Filipiak, Marcin Landwójtowicz, Ewa Sadanowicz, Diana Jędrzejuk, Marta Rzeszutko, Krzysztof Zduniak, Tomasz Piasecki, Przemysław Kowalski, Wojciech Dziewiszek, Anna Merwid-Ląd, Małgorzata Trocha, Tomasz Sozański, Joanna Kwiatkowska, Marek Bolanowski, Adam Szeląg.: *Oral administration of kaempferol inhibits bone loss in rat model of ovariectomy-induced osteopenia. Pharmacol. Rep. 2017 Vol.69 no.5; s.1113-1119* oraz Beata Nowak, Agnieszka Matuszewska, Marta Szandruk, Adam Matkowski, Dorota Woźniak, Krzysztof Zduniak, Marta Rzeszutko, Marcin Landwójtowicz, Diana Jędrzejuk, Tomasz Piasecki, Joanna Kwiatkowska, Marek Bolanowski, Adam Szeląg.: *Effect of long-term administration of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on bone metabolism in ovariectomized rats. J.Funct.Food. 2018 Vol.46; s.12-18*). Uzyskane różnymi metodami wyniki są spójne i pozwalają na sformułowanie hipotez co do mechanizmów zaangażowanych w obserwowane zjawiska – do dalszej weryfikacji eksperymentalnej. Te prace wpisują się w aktualny nurt badań nad poszukiwaniem nowych substancji, w tym szczególnie pochodzenia naturalnego, w leczeniu osteoporozy, podyktowany licznymi skutkami ubocznymi dostępnych obecnie terapii.

Opis cyklu, wskazanego przez Habilitantkę jako oceniane osiągnięcie naukowe, jest rzeczowy i uwypukla logiczne powiązanie publikacji. Natomiast omówienie znaczenia uzyskanych wyników w szerszym kontekście jest dość skromne. Wstęp odnoszący się do zagadnienia osteoporozy jest bardzo ogólny. Nie zawiera odniesień do badanych przez Habilitantkę substancji, które pokazywałyby powody, dla których to właśnie te, a nie inne związki uwzględniono w eksperymentach. Brakuje dyskusji podsumowującej przedstawiony do oceny cykl publikacji, w kontekście aktualnego stanu wiedzy.

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe nie ma charakteru przełomowego. Uzyskane wyniki mają charakter przyczynkowy. Stanowią jednak istotny oryginalny wkład do wiedzy na temat wpływu badanych substancji na tkankę kostną z możliwymi implikacjami w kontekście stosowania tych preparatów w leczeniu osteoporozy. Mieszczą się w bardzo aktualnym i ważnym nurcie badań w dziedzinie w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

Pozostałe dokonania naukowo-badawcze Habilitantki osiągnięte po uzyskaniu stopnia doktora także mają znaczenie dla rozwoju medycyny. Habilitantka w swoim dorobku naukowym łączy zainteresowania naukowe oraz kompetencje z różnych obszarów nauk medycznych. Posiada specjalizację w zakresie reumatologii i część Jej dorobku przedstawiona w tej części wniosku dotyczy zagadnień z tego obszaru. O znaczeniu tych prac dla nauki świadczy fakt, iż zostały one opublikowane w czasopismach z wykazu JCR (Journal Citation Reports). Sumaryczny współczynnik oddziaływania charakteryzujący dorobek Habilitantki wynosi $IF=38,436$, tj. ponad 24 punkty po wyłączeniu prac ujętych jako osiągnięcie naukowe. Liczba cytowań równa 77 (bez autocytowań) potwierdza znaczenie publikowanych przez Habilitantkę wyników dla środowiska naukowego, zwłaszcza, iż dotyczy prac publikowanych stosunkowo niedawno, co pozwala przewidywać rychły wzrost indeksu Hirscha, wynoszącego obecnie 5. W ocenie rozpoznawalności Habilitantki w naukowej społeczności międzynarodowej, należy także uwzględnić fakt, iż jest ona zapraszana do recenzowania publikacji w czasopismach z wykazu JCR (recenzje dla *Advances in Medical Sciences* oraz *Clinical Rheumatology*).

Docenić też należy, iż Jej prace nad leczniczym zastosowaniem derenia właściwego są przedmiotem krajowego zgłoszenia patentowego, co wskazuje na nowoczesne podejście Habilitantki do prac badawczych w naukach aplikacyjnych.

Osiągnięcia Habilitantki w zakresie pozyskiwania środków na badania naukowe w roli kierownika grantów, ograniczają się do wewnętrznych środków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (2 projekty). Natomiast występowała Ona w roli wykonawcy zarówno sześciu grantów uczelnianych, jak i 4 projektów naukowych realizowanych w ramach grantów KBN/NCN. W niektórych spośród nich była zaangażowana także w przygotowanie wniosku. Można więc oczekiwać, że zdobyte doświadczenie stanowi dobre przygotowanie do roli samodzielnego pracownika nauki.

Podsumowując, stwierdzam, iż Habilitantka spełnia niezbędne wymogi i niniejszym wyrażam pozytywną opinię w sprawie nadania dr Beacie Nowak stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

KIEROWNIK

**Laboratorium Badawczego-Banku Komórek
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

prof. dr hab. Małgorzata Lewandowska-Szumiej