

**Opinia dotycząca "osiągnięcia" naukowego, dorobku naukowego, dydaktycznego i
działalności organizacyjnej dr n. med. Ewy Lepiarczyk**

Dr Ewa Lepiarczyk z wyróżnieniem ukończyła studia na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, uzyskując w 2008 tytuł lekarza medycyny weterynaryjnej. W 2016 uzyskała również z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Nauk Medycznych, UWM, na podstawie rozprawy: „*Wpływ toksyny botulinowej (BTX) i resiniferatoksyny (RTX) na plastyczność neuronów pnia współczulnego zaopatrujących pęcherz moczowy świni domowej*”. Promotorem była dr hab. Agnieszka Bossowska. Dr Ewa Lepiarczyk zatrudniona była od 2008 najpierw jako asystent a od 2016 roku jako adiunkt w Katedrze Fizjologii Człowieka, Wydziału Nauk Medycznych, obecnie przemianowanej na Katedrę Fizjologii i Patofizjologii Człowieka, Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum, UWM.

Osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe zaprezentowane przez Dr Lepiarczyk pod tytułem „*Neurochemiczna charakterystyka, lokalizacja i plastyczność struktur układu nerwowego włączonych w unerwienie pęcherza moczowego - badania na modelu zwierzęcym świni domowej*” zostało udokumentowane cyklem 4 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), o łącznej punktacji MNiSW: **415** i sumarycznym współczynniku IF: **15.65**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Dr Lepiarczyk jest pierwszym autorem we wszystkich pracach cyklu a współautorzy określili ich merytoryczny udział w pracy. Co bardzo istotne Dr Lepiarczyk we wszystkich pracach wykazywała się udziałem w tworzeniu koncepcji, co oczywiście jest kluczowe w postępowaniu

awansowym o stopień dra habilitowanego. Swoj udział w pracach określiła na 75 - 85 %, co może być dyskusyjne ze względu na krytycznie małe udziały współautorów. Wiadomym jest, że wyliczenie udziałów procentowych w przygotowaniu publikacji jest trudne i często kontrowersyjne, dlatego też pozostawię ten element bez dodatkowego komentarza. Należy dodać, iż publikacja nr powstała dzięki finansowaniu uzyskanemu z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA1 (Nr DEC-2017/01/X/NZ4/00146).

W publikacji nr 1 (*The influence of resiniferatoxin (RTX) and tetrodotoxin (TTX) on the distribution, relative frequency, and chemical coding of noradrenergic and cholinergic nerve fibers supplying the porcine urinary bladder wall. Toxins* 2017, 9:1-14), opisano rozmieszczenie oraz chemiczne kodowanie adrenergicznych i cholinergiczných włókien nerwowych zaopatrujących ścianę trójkąta pęcherza moczowego u świni domowej, którym dopęcherzowo podano RTX lub TTX. Dr Lepiarczyk z zespołem wykazała, że zarówno dopęcherzowe podanie RTX jak i TTX doprowadziło do spadku liczby cholinergiczných włókien nerwowych w ścianie trójkąta pęcherza moczowego (w warstwie mięśniowej, podśluzowej oraz pod urotelium). Ponadto, RTX spowodowała spadek liczby noradrenergicznych włókien nerwowych w podśluzówce oraz pod urotelium, podczas gdy zastosowanie TTX spowodowało wyraźny wzrost liczby aksonów NA we wszystkich warstwach ściany pęcherza moczowego. Najbardziej znaczące zmiany dotyczyły spadku liczby włókien cholinergiczných wykazujących ekspresję CGRP, nNOS, SOM i VIP. Po podaniu RTX jak i TTX, zaobserwowano wzrost liczby NA zakończeń nerwowych zawierających GAL lub nNOS. Badania te pokazały, że zarówno RTX jak i TTX istotnie modyfikują liczbę i kodowanie chemiczne autonomiczných włókien nerwowych zaopatrujących pęcherz. W związku z powyższym, udało się wykazać, że działanie wspomnianých neurotoksyn nie jest ograniczone tylko do komponenty czuciowej układu nerwowego

W publikacji nr 2 (*A study on preganglionic connections and possible viscerofugal projections from urinary bladder intramural ganglia to the caudal mesenteric ganglion in the pig. J Anat*, 2019, 234: 263-273) badano rozmieszczenie i cechy współczulnych przedzwojowych komórek nerwowych zaopatrujących CaMG oraz sprawdzano, czy w trójkącie pęcherza moczowego istnieją śródścienne neurony viscerofugalne/centripetalne, które wysyłają aksony do autonomiczných zwojów przedkręgowych (w tym przypadku do CaMG). Po raz pierwszy podjęto próbę weryfikacji istnienia neuronów viscerofugalnych w ścianie narządu poza układem trawiennym. Zwoje nerwowe zlokalizowane w pęcherzu moczowym od dłuższego czasu są przedmiotem wielu badań, a ich wyniki sugerują istotną rolę tych zwojów w procesie prawidłowej mikcji, która nie ogranicza się jedynie do tworzenia stacji przełącznikowej dla transmisji przedzwojowej impulsacji

autonomicznej. W pracy tej wykluczyło jednak istnienie neuronów, które miałyby możliwość „wstecznej” kontroli, przynajmniej badanego zwoju CaMG, przez aksony wysyłane do tego zwoju. Wykluczenie obecności neuronów viscerofugalnych daje jednak podstawy do dalszych badań nad innymi obszarami anatomicznymi. Ponadto doświadczenia te umożliwiły szczegółowe zbadanie anatomicznej organizacji i kodowania chemicznego przedzwojowych neuronów zaopatrujących CaMG, co nie zostało dotąd opisane w piśmiennictwie a dodatkowo wyjaśnia organizację wyższego piętra części obwodowej układu nerwowego.

W publikacji nr 3 (*Distribution and chemical coding of phoenixin-immunoreactive nerve structures in the spinal cord of the pig*. Ann Anat, DOI: 10.1016/j.aanat.2020.151559) badano wzór rozmieszczenia i kodowania chemicznego neuronów lub włókien nerwowych zawierających PNX, zlokalizowanych w poszczególnych segmentach rdzenia kręgowego świni domowej. Włókna te odpowiedzialne są głównie za przewodzenie informacji bólowej. Wykazano bardzo liczne PNX+ włókna nerwowe we wspomnianych odcinkach, z pewnością część z nich stanowi wypustki komórek czuciowych uczestniczących w unerwieniu pęcherza moczowego. Mimo, że rola PNX nie została jeszcze dokładnie zbadana, przeprowadzone badania sugerują, że substancja ta może stanowić bardzo dobry marker aferentnych włókien nerwowych u ssaków. Co więcej, dystrybucja PNX w RK świni sugeruje jej udział w przekazywaniu informacji nocyceptywnej, co sprawia że PNX i jej receptor mogą być brane pod uwagę jako potencjalne cele naukowe w nowoczesnych badaniach nad lekami przeciwbólowymi.

W Publikacji nr 4 (*Molecular influence of resiniferatoxin on the urinary bladder wall based on differential gene expression profiling*. Cells 2023, 12: 462) dr Lepiarczyk opisuje wyniki kolejnych badań dotyczących wpływu RTX na ścianę pęcherza moczowego świni domowej, przy czym badania te zostały przeprowadzone w oparciu o analizę transkryptomu komórek ściany pęcherza pod wpływem wspomnianej neurotoksyny, z wykorzystaniem NGS. Przeprowadzone badania molekularne miały na celu wykazanie w jaki sposób profil ekspresji poszczególnych genów zmienia się w wyniku dopęcherzowego wlewu RTX, w dawkach stosowanych w terapii schorzeń pęcherza moczowego u ludzi. Dopęcherzowe podanie RTX wywołało znaczące zmiany w ekspresji genów zaangażowanych nie tylko w proces neurodegeneracji, ale także wpłynęło na ekspresję genów, których produkty wywołują zmiany plastyczne w przewodnictwie synaptycznym, związanym z neuroprzekaźnikami takimi jak 5-HT, H₂S, glutaminian, czy GABA. Realizacja niniejszego projektu stanowi istotny wkład w poznanie molekularnych mechanizmów modulujących aktywność genów ulegających ekspresji u zwierząt, u których podana została dopęcherzowo RTX, co z kolei umożliwia lepsze zrozumienie terapeutycznego działania tej toksyny. RTX wywiera

antynoceptywny wpływ na tkanki nie tylko poprzez oddziaływanie na receptory TRPV1. Wyniki przeprowadzonego eksperymentu mogą stanowić podstawę dla kolejnych badań dotyczących potencjalnego wykorzystania RTX, nie tylko w terapii OAB, ale i innych schorzeń, którym towarzyszy zwiększona transmisja bólowa.

Osiągnięcie naukowe zaprezentowane przez dr Lepiarczyk jest jej autorską niezależną pracą koncepcyjną - projektową. Na uwagę zasługuje fakt, iż wszystkie prace mają charakter eksperymentalny, w każdej z nich Dr Lepiarczyk stara się rozwiązać problem anatomiczno - funkcjonalny związany z unerwieniem dolnych dróg moczowych i jestem przekonany, że prace te rzeczywiście przynoszą rozwiązania założeń koncepcyjnych. Bardzo podoba mi się ten projekt naukowy, jest koncepcyjnie spójny i wynikowo logiczny. Dużym atutem zaprezentowanych prac jest ich przeprowadzenie na dużym modelu zwierzęcym, co sprawia, iż projekcja wyników jest o wiele bardziej wiarygodna jeśli chodzi o zastosowanie w medycynie człowieka niż w przypadku badań na modelu małego ssaka np. gryzonia. W mojej ocenie przygotowane osiągnięcie naukowe spełnia kryteria konieczne w postępowaniu habilitacyjnym.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Dr Lepiarczyk obejmuje łącznie 28 oryginalnych prac badawczych oraz 31 komunikatów kongresowych. Od początku jej pracy naukowej zajmowała się badaniami dotyczącymi organizacji neurochemicznej składowych obwodowego układu nerwowego włączonych w regulację funkcji pęcherza moczowego, oraz plastyczności wspomnianych struktur nerwowych pod wpływem wybranych substancji o działaniu neurotoksycznym. Badania prowadzono z Kliniką Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Prace naukowe zespołu dotyczyły wpływu na pęcherz moczowy substancji neurotoksycznych, takich jak: BTX, RTX, TTX, konatokina G (CON G), ω-konotoksyny GIVA (CTX) czy guanetydyna (GUA). Niektóre z badanych substancji stosowane są w terapiach eksperymentalnych zaburzeń związanych z mikcją u ludzi (BTX, RTX). Z kolei pozostałe badane neurotoksyny, czyli występująca w wątrobach i jajnikach niektórych organizmów morskich TTX, izolowane z jadu ślimaków morskich CON G i CTX czy będąca lekiem należącym do sympatykolityków guanetydyna (GUA), pomimo że są substancjami o różnym pochodzeniu i różnych mechanizmach działania, modulują przewodnictwo nerwowe, w związku z czym można traktować je jako potencjalnie pomocne w terapii wielu schorzeń urologicznych o podłożu neurogennym. Efektem powyższej współpracy z Kliniką Urologii Ogólnej, Onkologicznej i

Czynnościowej WUM były 2 oryginalne prace naukowe oraz 20 komunikatów kongresowych i wystąpień na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych:

Lepiarczyk E, Dudek A, Kaleczyc J, et al. The influence of resiniferatoxin on the chemical coding of caudal mesenteric ganglion neurons supplying the urinary bladder in the pig. J Physiol Pharmacol, 2016, 67: 625-632.

Markiewicz W, Bossowska A, Lepiarczyk E et al. The influence of doxazosin on the contractility of the urinary bladder in female pigs with experimentally induced cystitis. Pol J Vet Sci, 2017, 2: 485-490.

Dr Lepiarczyk po uzyskaniu stopnia doktora prowadziła gruntowne prace naukowe, które zaowocowały przygotowaniem osiągnięcia naukowego. W wyniku prowadzonych badań dotyczących wpływu wspomnianych neurotoksyn na charakterystykę neuronów zaopatrujących ścianę pęcherza moczowego u świni domowej, poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, powstały w mojej ocenie następujące bardzo istotne publikacje:

Lepiarczyk E, Bossowska A, Kaleczyc J et al. The influence of botulinum toxin type A (BTX) on the immunohistochemical characteristics of noradrenergic and cholinergic nerve fibers supplying the porcine urinary bladder wall. Pol J Vet Sci 2011, 14: 181-189.

Lepiarczyk E, Bossowska A, Majewski MK. Changes in the chemical coding of sympathetic chain ganglia (SChG) neurons supplying the porcine urinary bladder after botulinum toxin (BTX) treatment. Cell Tissue Res 2015 360: 263-272.

Lepiarczyk E, Majewski MK, Bossowska A The influence of intravesical administration of resiniferatoxin (RTX) on the chemical coding of sympathetic chain ganglia (SChG) neurons supplying the porcine urinary bladder. Histochem Cell Biol 2015, 144: 479-489.

Bossowska A, Lepiarczyk E, Mazur U et al. Botulinum toxin type A induces changes in the chemical coding of substance P-immunoreactive dorsal root ganglia sensory neurons supplying the porcine urinary bladder. Toxins (Basel) 2015, 7: 4797-4816.

Lepiarczyk E, Bossowska A, Kaleczyc J et al. The Influence of Tetrodotoxin (TTX) on the Distribution and Chemical Coding of Caudal Mesenteric Ganglion (CaMG) Neurons Supplying the Porcine Urinary Bladder. Mar Drugs 2017 15: 1-12.

Bossowska A, Lepiarczyk E, Janikiewicz P et al The influence of an adrenergic antagonist guanethidine on the distribution pattern and chemical coding of caudal mesenteric ganglion perikarya and their axons supplying the porcine bladder. Int J Mol Sci 2021, 22: 1-24.

Mazur U, Lepiarczyk E, Janikiewicz P et al. Somatostatin immunoreactivity within the urinary bladder nerve fibers and paracervical ganglion urinary bladder projecting neurons in the female pig. J Chem Neuroanat 2021, 117: 1-8.

Kolejnym nurtem badań była współpraca naukową z prof. dr hab. Mariuszem Skowrońskim, kierownikiem Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (UMK). Głównym tematem prowadzonych wspólnie badań była lokalizacja i funkcja akwaporyn, należących do wysoce selektywnych białek błonowych, które odgrywają istotną rolę w transkomórkowym i przeznabłonkowym transporcie wody. Efektem tej współpracy były 4 publikacje naukowe opublikowane we współpracy z prof. Søren Nielsen oraz dr Michałem Oklińskim z Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine, University of Aalborg, w Danii oraz z prof. Chandrą Pareek z Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK, oraz prof. Bartoszem Kempistym, z Zakładu Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dr Ewa Lepiarczyk kontynuuje również współpracę z Wydziałem Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK w zakresie badań dotyczących choroby zakrzepowo-zatorowej, które prowadziła z zespołem badawczym pod kierunkiem Dziekana Wydziału Lekarskiego UWM, dr hab. Leszka Gromadzińskiego. Efektem przeprowadzonych badań było stworzenie nowego eksperymentalnego modelu choroby zakrzepowo-zatorowej na modelu świni domowej.

W 2018 roku dr Lepiarczyk rozpoczęła współpracę z dr Krystyną Makowską z Katedry Diagnostyki Klinicznej oraz z prof. dr hab. Sławomirem Gonkowskim z Katedry Fizjologii Klinicznej, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, pełniąc funkcję wykonawcy projekcie "Porównanie wpływu bisfenolu A (BPA) i bisfenolu S (BPS) na jelitowy układ nerwowy ze szczególnym uwzględnieniem przekąźnictwa cholinergicznego na terenie zwoju *mięśniowej okrężnicy*" finansowanego w ramach konkursu PRELUDIUM 16 przez NCN (Nr 2018/31/N/NZ7/01252; projekt w trakcie realizacji). Część badań zaplanowanych w projekcie realizowana jest w Portugalii w Laboratory of Pharmacology and Neurobiology/Center of Drug Discovery and Innovative Medicines (MedInUp), ICBAS – University of Porto. Badania dotyczą niezwykle ciekawego i ważnego zagadnienia, a mianowicie wpływu bisfenolu A (BPA) i bisfenolu S (BPS) na jelitowy układ nerwowy ze szczególnym uwzględnieniem przekąźnictwa cholinergicznego w splocie mięśniowym okrężnicy. Bisfenole są powszechnie wykorzystywane w produkcji plastiku, w związku z czym są obecne w wielu produktach codziennego użytku. Wyniki wielu przeprowadzonych badań naukowych wykazały, że w szczególności BPA wywiera negatywny wpływ na żywe organizmy, przede wszystkim poprzez oddziaływanie na przewód pokarmowy, centralny układ nerwowy, narządy rozrodcze, układ wydalniczy, układ immunologiczny oraz

gospodarkę hormonalną. Ta współpraca naukowa jest kontynuowana w ramach dwóch kolejnych projektów. Pierwszym rozpoczęty projekt realizowany jest pod kierunkiem prof. Renata de Britto Mari z Brazylii z Morphophysiology Laboratory Institute of Biosciences – Coastal Campus, State University - UNESP São Vicente, São Paulo i dotyczy wpływu mikroplastiku i antybiotyków na organizmy żywe. Drugi, jest realizowany we współpracy z dr hab. Martą Majewska oraz mgr Martą Wiszpolską we współpracy z Katedrą Botaniki i Ochrony Przyrody i Katedrą Biochemii, Wydziału Biologii i Biotechnologii UWM. Po uzyskaniu stopnia doktora habilitantka współpracowała również z pracownikami Katedry Anatomii Zwierząt, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM nad badaniami dotyczącymi wpływu kastracji na unerwienie narządów moczowo-płciowych.

Dr Ewa Lepiarczyk odbyła trzy staże zagraniczne. Pierwszy w School of Health Professions Education, Maastricht University, w Holandii, w ramach projektu: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie, program operacyjny Kapitał Ludzki; The Summer Course: „Expanding horizons in Problem-based Learning” (16 - 28.06.2013), kolejny w College of Medicine University of Sharjah w Zjednoczonych Emiratach Arabskich w ramach projektu współfinansowanego przez Unię Europejską „Strengthening the teaching capacity of the UWM in Olsztyn” (22.04 - 13.05.2014) oraz trzeci (20 - 26.10.2014) oraz trzeci również w ramach projektu "Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie w University of Antwerp, w Belgii.

Ocena całego dorobku i współpracy naukowej jest pozytywna ze względu na spójność i konsekwencję w prowadzeniu badań oraz jakości publikacji wynikających z zainteresowań naukowych. Jedynie może staże naukowe są krótkie i ukierunkowane bardziej dydaktycznie, ale to nie umniejsza mojej pozytywnej całościowej oceny.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Dr Ewa Lepiarczyk działalność dydaktyczną rozpoczęła w roku 2008, po podjęciu pracy na stanowisku asystenta w Katedrze Fizjologii Człowieka Wydziału Nauk Medycznych UWM w Olsztynie. Prowadziła ćwiczenia i seminaria w ramach przedmiotu „Fizjologia” dla studentów II roku kierunku lekarskiego oraz równoległe dla studentów English Division oraz ćwiczenia z przedmiotu „Fizjologia Człowieka” na kierunku dietetyka i pielęgniarstwo i „Fizjologii z elementami fizjologii klinicznej” na kierunku ratownictwo medyczne. Prowadziła zajęcia fakultatywne pt. „Fizjologia w przypadkach klinicznych” ze studentami III roku kierunku lekarskiego oraz „Problem Based Learning - Physiology” ze studentami III roku kierunku lekarskiego English Division. W latach 2012 – 2013 oraz 2016 – 2018 prowadziła wykłady z podstaw „Physiology” na kursach przygotowawczych PreMed Course dla studentów zagranicznych

zdających na studia medyczne. Organizatorzy: Perfect Education International, USA, Prometheus Medizinische Akademie GmbH, Berlin oraz na zlecenie UWM w Olsztynie. W latach 2018 – 2024 pełnię rolę opiekuna roku studentów kierunku lekarskiego, a także opiekuna i koordynatora zawodowej praktyki dla studentów kierunku lekarskiego. Od roku akademickiego 2019/2020 jest koordynatorem przedmiotu „Fizjologia Człowieka z Elementami Fizjologii Klinicznej” na kierunku ratownictwo medyczne. Dr Lepiarczyk była promotorem 5 prac licencjackich oraz promotorem pomocniczym w trzech przewodach doktorskich.

Dr Lepiarczyk wielokrotnie zasiadała w ciałach odpowiedzialnych za jakość kształcenia UWM. Otrzymała dwie nagrody Rektora UWM za działalność dydaktyczną, dwie za działalność organizacyjną oraz cztery nagrody za osiągnięcia naukowe. Była również jako studentka stypendystką Ministra Edukacji Narodowej.

Wszystkie obserwacje opisane w osiągnięciu naukowym, są bardzo interesujące a co najważniejsze mogą mieć bardzo ważne implikacje kliniczne. Bardzo wysoko oceniam wyniki przedstawionego osiągnięcia naukowego i pracy naukowej dr Ewy Lepiarczyk. W mojej ocenie Habilitantka jest osobą o szerokich horyzontach naukowych, które skutkują współpracą z wieloma zespołami naukowymi. Słabym punktem mogą być jedynie krótkie wyjazdy zagraniczne, ale w moim przekonaniu nie umniejszają całościowej pozytywnej oceny.

Reasumując, cała działalność dr Ewy Lepiarczyk utwierdza mnie w przekonaniu, że postawa, którą prezentuje ukazują ją jako osobę samodzielną naukowo, posiadającą zdolności do współpracy i kierowania zespołami naukowymi oraz organizowania środowiska pracy dydaktycznej. W moim przekonaniu dr Ewa Lepiarczyk zasługuje na nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego.


KIEROWNIK
Katedry Urologii i Andrologii
prof. dr hab. Tomasz Drewna