



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Klinika Urologii Małoinwazyjnej i Robotycznej
Uniwersyteckie Centrum Urologii

Dr hab. n.med. Bartosz Małkiewicz

Wrocław dn. 21.08.2023

Ocena dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego dr n. med. Ewy Lepiarczyk w postępowaniu o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Poniższą ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych recenzentowi następujących materiałów:

1. Osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl powiązanych tematycznie 4 artykułów naukowych p.t „Neurochemiczna charakterystyka, lokalizacja i plastyczność struktur układu nerwowego włączonych w unerwienie pęcherza moczowego - badania na modelu zwierzęcym świni domowej”
2. Autoreferatu
3. Wykazu opublikowanych przez habilitantkę prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną
4. Dokumentów formalnych: wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, danych wnioskodawczyni, dyplomu nadania stopnia doktora nauk medycznych, wykazu osiągnięć naukowych, oświadczeń autorów publikacji oraz kopii dyplomów i zaświadczeń
5. Własnej wiedzy eksperckiej w zakresie tematyki badawczej ujętej w zestawieniu dorobku i osiągnięciach habilitantki

Otrzymane przeze mnie materiały zostały przygotowane zgodnie z wymogami formalnymi określonymi w Ustawie z dn. 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz.742 ze zm.).

Nota biograficzna

Pani dr n.med Ewa Lepiarczyk z wyróżnieniem i najwyższą średnią ocen ukończyła Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie w 2008r. W 2016 roku uzyskała z wyróżnieniem obroniła rozprawę doktorską pt. „Wpływ toksyny botulinowej (BTX) i resiniferatoksyny (RTX) na plastyczność neuronów pnia współczulnego zaopatrujących pęcherz moczowy świni domowej” uzyskując stopień doktora nauk medycznych. Od 2008 roku pracuje w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UWM, obecnie na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe w postaci zbioru powiązanych prac badawczych zatytułowanego: **„Neurochemiczna charakterystyka, lokalizacja i plastyczność struktur układu nerwowego włączonych w unerwienie pęcherza moczowego - badania na modelu zwierzęcym świni domowej”**, na który składają się 4 publikacje:

1. Lepiarczyk E, Bossowska A, Kaleczyc J, Skowrońska A, Majewska M, Majewski MS, Majewski MK (2017) 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*, 9(10), 1-14, DOI: 10.3390/toxins9100310
IF2017: 3.273, Punktacja MNiSW2017: 35
2. Lepiarczyk E, Bossowska A, Skowrońska A, Majewski MK (2019) A study on preganglionic connections and possible viscerofugal projections from urinary bladder intramural ganglia to the caudal mesenteric ganglion in the pig. *J Anat*, 234(2), 263-273, DOI: 10.1111/joa.12916
IF2019: 2.013, Punktacja MNiSW2019: 140
3. Lepiarczyk E, Bossowska A, Majewska M, Skowrońska A, Kaleczyc J, Majewski M (2020) Distribution and chemical coding of phoenixin-immunoreactive nerve structures in the spinal cord of the pig. *Ann Anat*, 223, DOI: 10.1016/j.aanat.2020.151559
IF2020: 2.698, Punktacja MNiSW2020: 100
4. Lepiarczyk E, Paukzto Ł, Wiszpolska M, Łopieńska-Biernat E, Bossowska A, Majewski MK, Majewska M (2023) Molecular influence of resiniferatoxin on the

urinary bladder wall based on differential gene expression profiling. *Cells*, 12(3), 462, DOI: 10.3390/cells12030462
IF2023: 7.666, Punktacja MNiSW2023:140

Osiągnięcie naukowe 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**. Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu powstały po uzyskaniu przez habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych. We wszystkich publikacjach dr n.med. Ewa Lepiarczyk jest pierwszym autorem i osobą odpowiedzialną za koncepcję badań. Publikacje są przedmiotowo spójne i w pełni zasługują na miano cyklu publikacji powiązanych tematycznie.

Choroby pęcherza moczowego, takie jak nadreaktywność pęcherza (OAB), zespół bolesnego pęcherza (PBS) czy śródmiąższowe zapalenie pęcherza (IC), są poważnym wyzwaniem medycznym. Problematyka ta obciąża finansowo system zdrowia i wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Badania literaturowe wskazują, że może to dotyczyć nawet ponad 10% populacji. W USA stwierdzono, że kobiety cierpią na tego typu dolegliwości prawie dwa razy częściej niż mężczyźni, a problemy te zgłaszane są przez aż 43% kobiet po 40. roku życia. Leki antycholinergiczne są pierwszym wyborem w leczeniu, ale mają liczne działania niepożądane. Dlatego też trwa poszukiwanie bardziej selektywnych substancji, w tym neurotoksyn takich jak toksyna botulinowa i resiniferatoksyna. Badania nad ich mechanizmami działania są nadal prowadzone. Zaburzenia w procesie gromadzenia i opróżniania moczu są często związane z nieprawidłową aktywnością układu nerwowego. Fizjologia i anatomia pęcherza są nadal przedmiotem badań, a trwają próby stworzenia nowych protokołów terapeutycznych. W tym kontekście, prace aktualnie badawcze koncentrują się na dwóch głównych aspektach: organizacji układu nerwowego i wpływie różnych neurotoksyn na pęcherz moczowy. Powyższe informacje podkreślają ważność zagadnień stanowiących przedmiot badań w przedstawionym zbiorze prac.

Cykl prac otwiera artykuł opublikowany w *Toxins* p.t “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.”.

Autorka opisała wyniki badań dotyczących dystrybucji oraz chemicznego kodowania adrenergicznych i cholinergicznych włókien nerwowych zaopatrujących ścianę trójkąta pęcherza moczowego u świń kontrolnych, oraz u świń u których dopęcherzowo podano RTX lub TTX. Badania z wykorzystaniem techniki podwójnych barwień immunohistochemicznych

wykazały, że podanie dopęcherzowe obu toksyn doprowadziło do wyraźnego spadku liczby cholinergiczných włókien nerwowych w ścianie trójkąta pęcherza moczowego (w warstwie mięśniowej, podśluzowej oraz pod urotelium). Ponadto, efektem podania RTX był spadek liczby noradrenergicznych włókien nerwowych w podśluzówce oraz pod urotelium, podczas gdy zastosowanie TTX spowodowało wyraźny wzrost liczby aksonów noradrenergicznych we wszystkich warstwach ściany pęcherza moczowego. Wyniki powyższych badań w sposób znaczący poszerzyły wiedzę dotyczącą anatomicznej i neurochemicznej organizacji unerwienia pęcherza moczowego świni jako zwierzęcia modelowego, i co istotne po raz pierwszy ujawniły, że zarówno RTX jak i TTX istotnie modyfikują liczbę i kodowanie chemiczne autonomiczných włókien nerwowych zaopatrujących ten narząd. Autorzy dowiedli, że działanie wspomnianých neurotoksyn nie jest ograniczone tylko do komponenty czuciowej układu nerwowego.

Tematyka kolejnej pracy opublikowanej w 2019 r. w *Journal of Anatomy* p.t. "A study on preganglionic connections and possible viscerofugal projections from urinary bladder intramural ganglia to the caudal mesenteric ganglion in the pig." skupiła się wokół dwóch ważnych zagadnień. Pierwszym było precyzyjne wyznakowanie neuronów zaopatrujących jedno z bardzo ważnych źródeł współczulnego unerwienia pęcherza moczowego, czyli zwój kręzkowy tylny (CaMG). Drugim zaś było sprawdzenie, czy w trójkącie pęcherza moczowego istnieją śródścienne neurony viscerofugalne/centripetalne, które wysyłają aksony do autonomiczných zwojów przedkręgowych (w tym przypadku do CaMG). Przeprowadzone doświadczenia umożliwiły szczegółowe zbadanie anatomicznej organizacji i kodowania chemicznego przedzwojowych neuronów zaopatrujących CaMG, co nie zostało dotąd opisane w literaturze. Jest to niezwykle ważne, ponieważ wiedza dotycząca unerwienia autonomicznego danego narządu, ograniczająca się wyłącznie do neuronów zlokalizowanych w zwojach, jest niepełna, bowiem nie uwzględnia relacji odnoszących się do wyższego piętra organizacji części obwodowej układu nerwowego. Należy podkreślić innowacyjność wyników uzyskanych przez autorkę.

W trzeciej pracy cyklu z 2020 r. zatytułowanej "Distribution and chemical coding of phoenixin-immunoreactive nerve structures in the spinal cord of the pig.", opublikowana w *Annals of Anatomy* autorka analizowała wzór rozmieszczenia i kodowania chemicznego neuronów i włókien nerwowych zawierających neuropeptyd feniksynę, co nie zostało jeszcze do tej pory opisane w literaturze. Pomimo, że rola feniksyny nie została jeszcze dokładnie zbadana, przeprowadzone badania wskazują, że substancja ta może stanowić bardzo dobry

marker aferentnych włókien nerwowych u ssaków. Wyniki uzyskane przez habilitantkę sugerują udział feniksyny w transmisji informacji nocycyptywnej, co sprawia, że neurotransmitter i jej receptor mogą być brane pod uwagę jako potencjalne cele naukowe w nowoczesnych badaniach nad lekami przeciwbólowymi.

Praca zamykająca zbiór p.t „Molecular influence of resiniferatoxin on the urinary bladder wall based on differential gene expression profiling.” opublikowana w 2023 r. w *Cells* opisuje wyniki kolejnych badań dotyczących wpływu RTX na ścianę pęcherza moczowego świni domowej, przy czym badania te zostały przeprowadzone z wykorzystaniem nowoczesnej metodologii - analizy transkryptomu ściany pęcherza pod wpływem wspomnianej neurotoksyny, z wykorzystaniem NGS. Badania molekularne miały na celu wykazanie w jaki sposób profil ekspresji poszczególnych genów zmienia się w wyniku dopęcherzowego wlewu wspomnianej toksyny, w dawkach stosowanych w terapii schorzeń pęcherza moczowego u ludzi. Wyniki omawianej pracy wykazały, że dopęcherzowe podanie RTX wywołało znaczące zmiany w ekspresji genów zaangażowanych nie tylko w proces wspomnianej neurodegeneracji, ale także wpłynęło na ekspresję genów, których produkty wywołują zmiany plastyczne w przewodnictwie synaptycznym, związanym z neuroprzekaznikami m.in 5-HT, H₂S, glutaminian, czy GABA. Rezultaty stanowią 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. 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. Biorąc pod uwagę zaangażowanie habilitantki w obszar badawczy jestem przekonany, że badania będą kontynuowane.

Analizując osiągnięcie naukowe dr n. med. Ewy Lepiarczyk nie sposób nie zauważyć ich nowatorstwa, istotnej wartości poznawczej, ale także potencjału oddziaływania na zmianę praktyki klinicznej w przyszłości. Uzyskane przez habilitantkę wyniki odkrywają nowe aspekty fizjologiczne a w szczególności znaczne poszerzenie wiedzy na temat anatomicznej i neurochemicznej organizacji obwodowego układu nerwowego, w tym unerwienia pęcherza moczowego świni jako zwierzęcia modelowego, określenia zmian plastycznych, dotyczących adrenergicznych i cholinergiczných włókien nerwowych zaopatrujących ścianę trójkąta pęcherza moczowego pod wpływem działania wybranych neurotoksyn (RTX i TTX)

określenie zmian w ekspresji genów pod wpływem RTX. Jako klinicysta, uważam że to bardzo ważne obserwacje mogące istotnie przyczynić się do nowego podejścia terapeutycznego schorzeń pęcherza moczowego, których podłożem patofizjologicznym są zaburzenia unerwienia.

Ocena działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej

Całościowy dorobek naukowy habilitantki obejmuje sumaryczny IF 119,853 o łącznej wartości punktacji MEiN wynoszącej 2655, indeks Hirscha 7 a liczba cytowań 194 (165 bez autocytowań) wg WoS Core Collection.

Dr n.med Ewa Lepiarczyk jest autorem i współautorem 29 pełnotekstowych artykułów oraz 31 doniesień zjazdowych i streszczeń w materiałach konferencyjnych. Habilitantka była również recenzentem 13 prac naukowych, które zostały opublikowane w czasopismach z listy JCR.

Od początku pracy naukowej, rozpoczętej w 2008 r. jako asystent Katedry Fizjologii Człowieka kandydatka włączyła się w prace zespołu zajmującego się badaniami dotyczącymi organizacji neurochemicznej składowych obwodowego układu nerwowego biorących udział w regulacji funkcji pęcherza moczowego, oraz plastyczności struktur nerwowych pod wpływem wybranych substancji o działaniu neurotoksycznym. Pierwszym efektem prowadzonych badań jest rozprawa doktorska analizująca wpływ toksyn BTX i RTX na ekspresyjność neuronów pnia współczulnego zaopatrujących pęcherz moczowy u świni domowej. Kontynuacją zainteresowań naukowych jest omówiony powyżej cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, ale również szereg publikacji odnoszących się do tematu przewodniego, które powstały równolegle.

W swojej działalności naukowej kandydatka nie ograniczyła się jedynie do badań związanych z przedstawionym osiągnięciem. Szeroka współpraca zaowocowała publikacjami dotyczącymi:

- lokalizacji i funkcji akwaporyn, - wysoce selektywnych białek błonowych, odgrywających istotną rolę w transkomórkowym i przeznabłonkowym transporcie wody.

- choroby zakrzepowo-zatorowej z uwzględnieniem stworzenia nowego eksperymentalnego modelu choroby na przykładzie modelu świni domowej

- ekspresji kisspeptyny - naturalnego peptydu o właściwościach antymetastatycznych w tkance raka endometrium

Habilitantka kontynuuje pracę naukową i poszerza zakres tematyki badawczej – obecnie jest w trakcie realizacji 2 projektów we współpracy z zagranicznymi partnerami, które dotyczą analizy wpływu bisfenolu A i S na jelitowy układ nerwowy ze szczególnym uwzględnieniem przekaźnictwa cholinergicznego na terenie zwoju mięśniowego okrężnicy.

W pracy zawodowej samodzielnego pracownika naukowego istotna jest również umiejętność pracy zespołowej i kooperacja z innymi badaczami. Kandydatka potwierdziła tę umiejętność realizując projekty badawcze jako kierownik (projekt w ramach konkursu Miniatura finansowanego przez NCN oraz konkursu Naukowy Grant Rektora UWM edycja 1), a także wykonawca (projekt w ramach konkursu Preludium 16 finansowanego przez NCN). Ponadto szereg publikacji, których habilitantka jest autorem i współautorem powstała we współpracy z renomowanymi ośrodkami krajowymi i zagranicznymi m.in.

- Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK
- Zakładu Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- Katedrą Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK
- Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych, Instytutu Medycyny Weterynaryjnej, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych UMK
- Zakładem Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine, University of Aalborg, Dania.
- Laboratory of Pharmacology and Neurobiology/Center of Drug Discovery and Innovative Medicines (MedInUp), ICBAS – University of Porto, Portugalia
- Morphophysiology Laboratory Institute of Biosciences – Coastal Campus, State University - UNESP São Vicente, São Paulo, Brazylia

Bardzo ważne w życiu zawodowym habilitantki są osiągnięcia na polu dydaktycznym i kształceniu młodych kadr. Jest promotorem pięciu oraz recenzentem sześciu prac licencjackich studentów kierunku dietetyka Szkoły Zdrowia Publicznego UWM. Habilitantka pełni również funkcję promotora pomocniczego w trzech przewodach doktorskich.

Od początku zatrudnienia na stanowisku asystenta w Katedrze Fizjologii Człowieka prowadzi liczne zajęcia dydaktyczne, ćwiczenia seminaria i wykłady dla studentów. Zajęcie pierwszego miejsca i uzyskanie tytułu Belfra UWM w ogólnouczelnianym konkursie na

najlepszego nauczyciela akademickiego UWM pozwala stwierdzić, że habilitantka prowadzi zajęcia z pasją, profesjonalizmem i na najwyższym poziomie jakościowym.

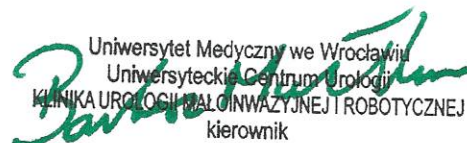
Dr n.med Ewa Lepiarczyk może pochwalić się również cennymi umiejętnościami organizacyjno-administracyjnymi. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików oraz Polskiego Towarzystwa Genetycznego. Dodatkowo od 2018 r. pełni funkcje sekretarza Olsztyńskiego Oddziału PTHiC. Od początku kariery akademickiej jest zaangażowana w obszar jakości kształcenia i obecnie pełni funkcję Przewodniczącej Zespołu ds. Zapewniania Jakości kształcenia na Wydziale Lekarskim UWM.

Potwierdzeniem istotnej aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej są liczne nagrody uzyskane przez habilitantkę.

Podsumowanie

Podsumowując ocenę, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że dr n.med. Ewa Lepiarczyk jest w pełni ukształtowanym, samodzielnym naukowcem, o znaczącym, oryginalnym dorobku naukowym, ugruntowanej pozycji zawodowej, wykazującym umiejętności organizowania poprawnej metodologicznie pracy naukowej, posiadającym predyspozycje do współpracy w różnych zespołach badawczych i wykazującym duże umiejętności dydaktyczne. Szerokie zainteresowania naukowe, konsekwencja w realizacji zadań i aktywność naukowa habilitantki są godne podziwu. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny reprezentowanej przez habilitantkę i stanowi naturalną konsekwencję rozwoju jej wcześniejszych zainteresowań.

W oparciu o przeprowadzoną analizę dostarczonej dokumentacji źródłowej, po zapoznaniu się z całością dorobku naukowego, aktywności organizacyjnej i dydaktycznej habilitantki bez wątplenia stwierdzam, że spełnia ona merytorycznie kryteria jako kandydatka na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, zgodnie z ustawą o stopniach i tytułach naukowych określonych w art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz.742 ze zm.). W pełni popieram kandydaturę dr n.med. Ewy Lepiarczyk w dalszym postępowaniu o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Uniwersyteckie Centrum Urologii
KLINIKA UROLOGII I ĆWICZENIA I ROBOTYCZNEJ
kierownik

dr hab. n. med. Bartosz Malkiewicz