

Prof. dr hab. Jerzy W. Lazarewicz
Zakład Neurochemii
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego PAN
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

Warszawa, 19 grudnia 2013 r.

**Ocena osiągnięcia i całości dorobku naukowego
w postępowaniu habilitacyjnym dr n. wet. Agnieszki Bossowskiej
z Katedry Fizjologii Człowieka Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-
Mazurskiego w Olsztynie**

I. Rozwój zawodowy, zatrudnienie i awanse naukowe Habilitantki

Jak wynika z przedstawionego autoreferatu, dr n. wet. Agnieszka Bossowska w roku 1996 ukończyła studia na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie, uzyskując tytuł zawodowy lekarza weterynarii. Następnie podjęła pracę jako asystent na tej uczelni (od 1 września 1999 wchodzącej w skład Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego), początkowo przez rok w Katedrze Biochemii a następnie w Katedrze Fizjologii Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej. Obecnie Habilitantka jest adiunktem w Katedrze Fizjologii Człowieka Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. W roku 2001 na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie uzyskała stopień naukowy doktora nauk weterynaryjnych, broniąc wyróżnionej nagrodą rektorską rozprawy doktorskiej „Lokalizacja, kodowanie chemiczne i zmienność fenotypowa neuronów czuciowych zaopatrujących komórki zwoju krezkowego tylnego świni”. Promotorem był prof. dr hab. Mariusz Majewski. Dr Bossowska uczestniczyła wyłącznie w krótkich szkoleniach, kursach specjalistycznych i warsztatach szkoleniowych w kraju, oraz w jednym szkoleniu w Holandii, natomiast nie odbyła długoterminowych staży naukowych przed- lub podoktorskich, zagranicznych ani nawet krajowych. Habilitantka powinna rozważyć możliwość nadrobienie tego niewątpliwego braku, co by ułatwiło i przyspieszyło Jej dalszy rozwój naukowy.

II. Dorobek naukowy: ogólna naukometria

Przed doktoratem Pani dr Bossowska opublikowała 1 pracę oryginalną i 9 streszczeń doniesień zjazdowych, a po uzyskaniu tego stopnia naukowego 38 oryginalnych prac naukowych i rozdziałów monografii, oraz aż 122 abstrakty. Pięć prac stanowiących osiągnięcia habilitacyjne i 26 pozostałych prac nie wchodzących do osiągnięcia habilitacyjnego, ukazały się w rankingowanych czasopismach. Są to wszystko prace

opublikowane w języku angielskim. Pewien niedosyt wzbudza jednak fakt, że we wspomnianym powyżej wykazie 26 prac z ustalonym IF jest aż 13 bardzo krótkich doniesień mieszczących się zaledwie na 2 lub 3 stronicach. Habilitantka zajmuje pierwszą pozycję na liście autorów w pięciu publikacjach będących Jej osiągnięciem habilitacyjnym, oraz w czterech innych pracach oryginalnych. Ponadto dr Agnieszka Bossowska jest autorką ośmiu prac oryginalnych, monografii, rozdziałów i innych publikacji, które ukazały się w wydawanych w Polsce czasopismach nieindeksowanych w bazie Journal Citation Reports, lub w wydawnictwie książkowym. Sumaryczny impact factor czasopism publikujących prace Kandydatki umieszczonych na tzw. „liście filadelfijskiej”, obliczony wg roku ukazania się drukiem nie jest wysoki i wynosi 23,7 punktów, znacznie poniżej 1 punktu impaktowego na publikację. Wynika to z faktu, że dr Bossowska publikowała większość swych prac o profilu histochemicznym, morfologicznym i ogólnowo-weterynaryjnym w czasopismach wydawanych w Polsce z zerowym lub bardzo niskim wskaźnikiem IF. Jednak na tym tle wyróżniają się pojedyncze artykuły opublikowane w czasopismach o wyższym wskaźniku oddziaływania jak Neurogastroenterol. Motil. (IF = 3,414), Neurourol. Urodyn. (IF = 1,505 - 2,674) i Mult. Scler. (IF = 2,379). Liczba cytowań prac Habilitantki (z wyłączeniem autocytowań) wynosi około 90, a indeks Hirsha osiągnął wg Web of Science wartość 6. Są to wskaźniki spełniające kryteria stawiane przed kandydatami do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

III. Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Ogólny poziom merytoryczny badań będących podstawą habilitacji zrobił na mnie korzystne wrażenie. Tematyka tych publikacji dr n. wet. Agnieszki Bossowskiej, trafnie określona przez Autorkę jako „Wpływ wybranych substancji czynnych na plastyczność neuronów czuciowych zaopatrujących pęcherz moczowy u świni domowej, stanowiący model zwierzęcy tego narządu dla człowieka” jest bardzo mocno osadzona w całości dorobku publikacyjnego Kandydatki i stanowi reprezentatywny przegląd Jej głównych podejść badawczych. Osiągnięcie habilitacyjne zawiera szczegółowy opis różnorodności fenotypowej neuronów czuciowych unerwiających pęcherz moczowy świni, ze szczególnym uwzględnieniem ich charakterystyki neurochemicznej, opis zmian adaptacyjnych w tych neuronach wywołanych farmakologicznie, które mogą być interpretowane jako przygotowanie do interwencji farmakologicznych w neurogennych zaburzeniach funkcji pęcherza i dolnych dróg moczowych. Ten cykl badań jest w bliskiej łączności tematycznej z omówioną dalej i wysoko przeze mnie ocenioną grupą prac z Jej pozostałego dorobku, dotyczących wpływu zmian chorobowych i terapii na unerwienie pęcherza moczowego i zwierzący człowieka.

Badania Autorki skupiły się na rozpracowywaniu hipotezy, że zmiany wzoru unerwienia dolnych dróg moczowych mogą być podłożem dla neurogennych zaburzeń mikcji, oraz że mogą być one korygowane przy użyciu odpowiednio dobranych neurotoksyn o specyficznym mechanizmie działania.

Ten jednotematyczny cykl prac zaczyna się publikacją Bossowska i wsp. (*J. Physiol. Pharmacol.* 60: 77-81, 2009), w której bardzo wnikliwie zostało przeanalizowane unerwienie czuciowe pęcherza moczowego świni. Przy zastosowaniu techniki wstecznego znakowania neuronów i badania immunochemicznego tak wyznakowanych komórek w zwojach czuciowych korzeni grzbietowych, Autorka szczegółowo określiła rozmieszczenie neuronów zaopatrujących pęcherz w zwojach na poziomie lędźwiowym i krzyżowo-ogonowym, oraz ich morfologię i kodowanie chemiczne, z uwzględnieniem obecności różnych neurotransmiterów i białek związanych z przekazem sygnału. Badania wykazały istnienie dwu ośrodków zaopatrujących pęcherz moczowy świni, zlokalizowanych na poziomie lędźwiowym i krzyżowym, zawierających zróżnicowane fenotypowo populacje neuronów i przypuszczalnie pełniących różne funkcje. Wartość tej publikacji zwiększa fakt, że jest to jedna z niewielu prac charakteryzujących unerwienie pęcherza świni, które jest bardzo zbliżone do pęcherza ludzkiego. Uzyskane wyniki służyły jako punkt odniesienia w dalszych badaniach Autorki.

Kolejne cztery pozycje z cyklu habilitacyjnego, to publikacje Bossowska i Majewski (*Pol. J. Vet. Sci.* 15:101-109, 2012; 15:135-142, 2012; 15:345-353, 2012 oraz 15:355-363, 2012). Korzystając z omówionego powyżej modelu doświadczalnego i opublikowanych w pierwszej pracy wyników kontrolnych, Autorka przebadła zmiany w fenotypie neuronów czuciowych zaopatrujących pęcherz moczowy świni wywołane podaniem neurotoksyn: konantokiny G, resiniferatoksyny, toksyny botulinowej typu A oraz tetrodotoksyny. Autorka uzasadniła dobór i zastosowanie w badaniach wyżej wymienionych neurotoksyn. Konantokina G, to bardzo ciekawa neurotoksyna peptydowa będąca selektywnym antagonistą receptorów NMDA blokującym miejscem wiązania agonisty. Znana jest rola tych receptorów w przekazie informacji pobudzającej i nocyceptywnej oraz w patogenezie przewlekłych zapaleń i bólów neuropatycznych, także w układzie moczowym. Z kolei resiniferatoksyna jest analogiem kapsaicyny, aktywującym i desensytyzującym receptory waniloidowe typu 1, których lokalizacja w zwojowych neuronach czuciowych i udział w przekazie nocyceptywnym z pęcherza jest znana z badań na szczurach, a wymagała sprawdzenia na modelu świni. Toksyna botulinowa działa presynaptycznie, hamując uwalnianie neuroprzekaźników, a przez hamowanie synaps cholinergicznycy znosi nadmierne napięcie mięśniowe, co uzasadnia jej stosowanie m. inn. w urologii. Jej wpływ modulujący na unerwienie czuciowe pęcherza był

opisywany na modelu szczurzym, jednak brak było danych dotyczących zwojów czuciowych u świni. Natomiast tetrodotoksyna selektywnie blokuje kanały sodowe i w ten sposób mało wybiórczo hamuje szybki przekaz pobudzenia. Badania prowadzone na szczurach wskazują na ekspresję podtypu kanałów sodowych typu TTX-r, odpornych na tetrodotoksynę w neuronach czuciowych zaopatrujących pęcherz, jednak jej wpływ na fenotyp neuronów w zwojach czuciowych świni nie był badany.

Badania opisane w omawianej serii prac wykazały, że wszystkie stosowane neurotoksyny wpływały na plastyczność neuronów czuciowych zaopatrujących pęcherz moczowy świni, w różnorodny sposób zmieniając fenotyp tych neuronów, a w szczególności poziom immunoreaktywności neuropeptydów zaangażowanych w przekaz nocycceptywny oraz elementy mechanizmów transdukcji sygnału. Na przykład podawanie konantokiny G indukowało przede wszystkim spadek w zwojach grzbietowych populacji neuronów zawierających peptydowe neuroprzekazniki: substancję P, PACAP i somatostatynę, oraz kalbindynę i NOS, a wzrost liczby komórek zawierających galaninę, co może wskazywać na złożony mechanizm działania konantokiny G, o charakterze przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Wyniki zastosowania innych neurotoksyn są także zachęcające i wskazują na odległe możliwości ich stosowania w różnych schorzeniach pęcherza moczowego.

Przechodząc do naukometrii, ten cykl prac pod względem poziomu publikowania nie odbiega od średniej wszystkich prac Kandydatki, która, jak wspominałem, nie jest wysoka. Wydawałoby się, że jedna praca opublikowana w *J. Physiol. Pharmacol.* (IF = 1,489) wyróżnia się korzystnie na tle czterech pozostałych prac, które ukazały się w *Polish J. Vet. Scienc.* z IF = 0,570, co dawałoby jednak mało imponujący sumaryczny IF tych pięciu prac równy 3,769. Mimo że artykuł opublikowany w *J. Physiol. Pharmacol.* jest pracą wartościową pod względem merytorycznym i był już cytowany 13 razy, jednak ukazał się w suplemencie nr 4 z roku 2009 publikującym materiały zjazdowe. Ponieważ takie prace nie są indeksowane i nie są brane pod uwagę w rankingach ocenianych przez agendy MNiSW, z formalnego punktu widzenia obniża to znacząco wagę naukometryczną osiągnięcia habilitacyjnego.

Ogólnie, cykl prac zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne jest to cenna seria doniesień naukowych, zawierających liczne oryginalne obserwacje i odkrycia ważne dla lepszego poznania unerwienia pęcherza moczowego, jego plastyczności i w przyszłości dla opracowania racjonalnej farmakoterapii neurogennych zaburzeń funkcji tego narządu. Dostrzegam więc nie tylko znaczenie poznawcze wyników Habilitantki, ale także ich odleglejszy potencjał praktyczny. Tę moją dobrą ocenę wartości merytorycznych nieco obniżają wspomniane powyżej niewysokie wskaźniki naukometryczne.

IV. Inne osiągnięcia publikacyjne

Pierwsza publikacja Habilitantki, to praca pochodząca z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora, tj. z roku 2001, opisująca immunoreaktywność białka GAP-43 we włóknach unerwiających szyszynkę u świni. W okresie po uzyskaniu doktoratu, lista publikacji Habilitantki bardzo się wydłużyła, zakres prowadzonych badań poszerzył się, ponadto wzbogacony został warsztat metodyczny. Rozpoczął się trwający do dziś cykl badań charakteryzujących pod względem neurochemicznym neurony obwodowe regulujące funkcję narządów wewnętrznych u zwierząt domowych, a częściowo także u ludzi, oraz oceniających plastyczność adaptacyjną tych neuronów. Badania prowadzone przez dr Bossowską koncentrowały się na wykryciu obecności neuroprzekaźników klasycznych i neuropeptydowych oraz białek zaangażowanych w propagację sygnałów wapniowych we włóknach unerwiających narządy wewnętrzne. Autorka stosowała adekwatne techniki badawcze jak wsteczne znakowanie neuronów i podwójne barwienie z wykorzystaniem immunofluorescencji. Dzięki temu możliwa była lokalizacja neuronów zaopatrujących badane narządy, oraz opisanie ich charakterystyki neurochemicznej, a zwłaszcza występowania lub współwystępowania neuroprzekaźników. Między innymi, badaniami objęto wpływ estrogenów na zmiany w jajniku świni po odnerwieniu. Chciałbym jednak szczególnie wyróżnić, ze względów na wartość dla medycyny praktycznej i dobry poziom powstałych publikacji, a także związki merytoryczne z omówionym powyżej osiągnięciem habilitacyjnym, owocną współpracę dr Bossowskiej z Kliniką Urologii WUM. Dzięki niej ukazały się publikacje w *Neurourol. Urodyn.* z 2002 r. (IF = 1,508), oraz *Gynecol. Endocrinol.* z 2005 i 2009 r. (FI = odpowiednio 0,852 i 1,36) opisujące efekty terapii estrogenowej nietrzymania moczu oraz zmiany unerwienia materiału pochodzącego z pęcherza moczowego, służącego do rekonstrukcji pochwy. Dalsze ważne osiągnięcie Habilitantki, także powstałe w wyniku współpracy z Kliniką Urologii WUM, to udział w pracy charakteryzującej zmiany w unerwieniu pęcherza moczowego u chorych na stwardnienie rozsiane (publikacja w *Mult. Scler.* z roku 2009, IF = 3,279).

W okresie po swojej promocji doktorskiej Autorka uczestniczyła także w badaniu unerwienia współczulnego części zstępującej okrężnicy świni, oraz jelita grubego u pacjentów z jego wrzodziejącym zapaleniem (współpraca z klinicystami), niestety te wyniki nie zostały opublikowane w czasopiśmie z tzw. listy filadelfijskiej. Odrębnymi zagadnieniami w badaniach prowadzonych przez Habilitantkę był współudział w scharakteryzowaniu zwojów nerwowych w obwodowym układzie nerwowym i wybranych ośrodków centralnego układu nerwowego pod kątem ich dystrybucji oraz zawartości różnych neuroprzekaźników

chemicznych (w tym neuropeptydów VIP i NPY) w neuronach. Interesujące dane dotyczą też charakterystyki neurochemicznej neuronów w ciele migdałowatym świni. Niestety, ten często wartościowy materiał został opublikowany w czasopiśmie z b. niskim wskaźnikiem oddziaływania lub z poza rankingu. Bazując na wiedzy i doświadczeniu nabytym w czasie badania unerwienia przewodu pokarmowego w warunkach kontrolnych u świni, tj. w modelu uważanym za bardziej zbliżony do człowieka niż gryzonie laboratoryjne, dr Bossowska przystąpiła do badań dotyczących zmian adaptacyjnych w neuronach obwodowego układu nerwowego zaopatrujących wybrane części przewodu pokarmowego w wyniku aksotomii lub zapalenia narządów docelowych. Obserwacjami objęto m. inn. różne populacje neuronów współczulnych immunopozytywnych dla NOS, VIP oraz białka wiążące wapń i cynk, a także neuronów czuciowych i ściennych komórek nerwowych okrężnicy. W efekcie powstał ciąg 14 prac, z których ze względu na wysoki poziom publikowania na szczególne wyróżnienie zasługuje wartościowa praca w *Neurogastroenterol. Motil.* z roku 2011 (IF = 3,414), charakteryzująca zmiany we wzorcu immunorektywności neuronów zwojowych w wyniku zapalenia jelita.

Reasumując, dorobek publikacyjny dr n. wet. Agnieszki Bossowskiej, omawiany tu z wyłączeniem prac będących podstawą habilitacji, jest wynikiem badań prowadzonych technikami immunohistochemicznymi. Badania koncentrowały się na zagadnieniu podstaw neurochemicznych aktywności neuronów obwodowych w różnych tkankach zwierząt domowych (świń) oraz na materiale pobranym w klinice człowieka. Dotyczyły one głównie unerwienia jajników, pęcherza moczowego i jelit. Można zaobserwować konsekwencję w rozwoju tych badań, uwzględnienie warunków prawidłowych oraz patologii, nawiązanie do ważnych problemów medycyny człowieka. Są w tym dorobku pojedyncze dobrze opublikowane prace. Niestety, mankamentem ogromnej większości prac jest ich mało ambitne publikowanie w czasopiśmie o niskim IF. Jednak największym dostrzeżonym przeze mnie brakiem dotychczasowych badań Autorki jest bardzo duża liczba interesujących wątków, których wyniki znalazły odbicie wyłącznie w doniesieniach zjazdowych, bez ich uwieńczenia publikacjami. Pomimo tych krytycznych uwag, w mojej opinii prace dr Agnieszki Bossowskiej powstałe w okresie po uzyskaniu doktoratu, które zostały opublikowane w czasopiśmie z IF, reprezentują solidny poziom naukowy i stanowią wystarczające tło dla osiągnięcia będącego podstawą do wystąpienia o habilitację. Zresztą należy podkreślić, że dorobek naukowy Kandydatki zyskał uznanie w macierzystej uczelni, czego dowodem jest wyróżnienie Jej nagrodą rektorską za działalność naukowo-badawczą w latach 2008 i 2009.

dV. Aktywność naukowo-organizacyjna, dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki

Dr n. wet. Agnieszka Bossowska jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych, Polskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, w którym pełni funkcję zastępcy przewodniczącego oddziału olsztyńskiego. Wygłaszała wykłady na zebraniach naukowych i zjazdach tych towarzystw oraz była członkiem komitetów organizacyjnych dwu sympozjów. Habilitantka brała aktywny udział w 32 zjazdach naukowych, w zdecydowanej większości w Polsce, ale także w Niemczech, Austrii i Danii. Kilka z tych doniesień uzyskało nagrody i wyróżnienia lub było nominowanych do nagród. Należy także podkreślić znaczącą aktywność dr Bossowskiej przy prowadzeniu badań statutowych w macierzystej uczelni (była wykonawcą dwu grantów uczelnianych), a także przy realizacji trzech grantów MNiSW. Niewątpliwym osiągnięciem Kandydatki było uzyskanie grantu w ramach międzynarodowego konkursu Cardura International Competitive Awards Program.

Dr Agnieszka Bossacka, jako pracownik naukowy uczelni wyższej, ma duże doświadczenie dydaktyczne. Poza prowadzeniem zajęć ze studentami swej macierzystej uczelni, początkowo z biochemii, następnie z fizjologii zwierząt, a od roku 2009 fizjologii człowieka, jest koordynatorem do spraw dydaktyki w Katedrze Fizjologii Człowieka oraz członkiem komisji oceny poziomu nauczania. Dr Bossacka przetłumaczyła z angielskiego części rozdziałów w „Atlasie Anatomii Psa”. Habilitantka regularnie bierze udział w tzw. dniach otwartych w macierzystej uczelni, udziela wywiadów dla prasy lokalnej lub uczelnianej, przybliżających czytelnikom wyniki własnych badań.

VI. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując opinię o osiągnięciu stanowiącym podstawę dla wniosku o nadanie dr n. wet. Agnieszce Bossackiej stopnia doktora habilitowanego stwierdzam, że Autorka postawiła przed sobą dokładnie sprecyzowany, ważny cel poznawczy o wyraźnie zarysowanych implikacjach praktycznych dla urologii. W mojej opinii osiągnięcie habilitacyjne dr Bossowskiej pod względem tematycznym jest dobrze osadzone w aktualnym nurcie badań dotyczących unerwienia pęcherza moczowego i neurogennych zaburzeń jego funkcji oraz prób przyczynowych interwencji terapeutycznych metodami farmakologicznymi. Habilitantka zastosowała w badaniach adekwatny do celu model zwierzęcy (badanie unerwienia pęcherza moczowego świni), dobrze dobrany z punktu widzenia odniesień do patologii ludzkiej. Dysponuje też solidnym warsztatem metodycznym w zakresie immunocytochemii, który wykorzystwała w dobrze zaplanowanych eksperymentach. Konsekwentna realizacja planu badań pozwoliła na uzyskanie szeregu oryginalnych i ważnych

poznawczo wyników, z których część w odleglejszej przyszłości może znaleźć zastosowania praktyczne, terapeutyczne. Dyskusja tych wyników przedstawiona w publikacjach, a także ich całościowa interpretacja w Autoreferacie, jest szczegółowa i kompetentna. Natomiast poziom publikowania tych ważnych wyników pozostawia sporo do życzenia. Umieszczenie większości z nich w czasopiśmie o niskim wskaźniku oddziaływania jest mało ambitne i nie zapewnia właściwego wpływu na społeczność naukową. Na razie trudno jednak ocenić ten drugi aspekt, ponieważ prace zawarte w osiągnięciu habilitacyjnym są bardzo aktualne, pochodzą z okresu 2009 - 2012, co nie daje właściwej perspektywy dla zbadania ich cytowalności (jak dotąd jedna publikacja była cytowana 13 razy, inne po jednym cytowaniu na pracę).

Pozostały dorobek naukowy dr Agnieszce Bossackiej jest pod względem tematycznym dobrze ukierunkowany. Ewolucja tematyczna badań Habilitantki świadczy o Jej dobrze zaplanowanym i konsekwentnie realizowanym rozwoju naukowym. Zawiera kilka prac opublikowanych w czasopiśmie wysoko ocenianym, co dobrze świadczy o potencjale naukowym Kandydatki i stanowi ładne tło dla osiągnięcia habilitacyjnego. Jednak słabą stroną całego dorobku jest mało ambitne publikowanie większości pozostałych prac, a nawet kończenie całych projektów wyłącznie na poziomie wydrukowanych abstraktów zjazdowych.

Dr Agnieszka Bossacka ma doświadczenie przy realizacji grantów, kierowała też jednym projektem badawczym. Jest aktywna w organizacji życia naukowego w ramach stowarzyszeń naukowych. Ma długoletnią praktykę dydaktyczną.

Po zapoznaniu się z cyklem publikacji stanowiącym naukowe osiągnięcie będące podstawą do ubiegania się o habilitację, jak i z całym dorobek publikacyjnym dr n. wet. Agnieszki Bossackiej stwierdzam, że pod względem merytorycznym i formalnym spełnione zostały kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Wnoszę więc do komisji powołanej w celu przeprowadzenia tego postępowania habilitacyjnego o skierowanie do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o nadanie dr n. wet. Agnieszce Bossackiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

/Prof. dr hab. med. Jerzy Łazarewicz/