

**Uniwersytet Medyczny w
Białymstoku**

Klinika Ginekologii i Ginekologii
Onkologicznej
Kierownik Kliniki

Prof. dr. hab. Jacek Szamatowicz
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok
tel. 085 746 83 47
fax: 085 746 86 82



Białystok Medical University

Department of Gynecology and
Gynecological Oncology
Head

Prof. dr. hab. Jacek Szamatowicz
M. Skłodowskiej-Curie 24a
Poland
15-276 Białystok
tel. 085 746 83 47
fax: 085 746 86 82

Białystok 17.07.2015

Recenzja członka komisji habilitacyjnej dotyczącego osiągnięć naukowych i aktywności naukowej doktora nauk medycznych Nafisa Ahmed Rahmana zatrudnionego Zakładzie Biologii Instytutu Biomedycyny Wydziału Lekarskiego w Turku.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej.

Doktor medycyny Nafis Ahmed Rahman jest lekarzem medycyny, absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi. Dyplom otrzymał w 1991 roku, w tym samym roku rozpoczął odbywanie lekarskiego stażu podyplomowego. Do 1996 roku związany był z Akademią Medyczną w Łodzi, następnie rozpoczął pracę w Instytucie Biomedycyny Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Turku, gdzie pracuje do chwili obecnej. Ponadto w latach 2008-2013 był zatrudniony w Zakładzie Biologii Komórki Florida International University College of Medicine, a od 2013 roku jest profesorem wizytującym w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Stopień doktora nauk medycznych Nafis Ahmed Rahman otrzymał w 1995 roku na podstawie obrony pracy pod tytułem „Modyfikacje i zobiektywizowane metody kompleksowego badania nasienia z zastosowaniem resazuryny”

Równolegle z rozwojem naukowym dr Rahman doskonalił swoje lekarskie kompetencje zawodowe, co udokumentowane zostało otrzymaniem w roku 1995 specjalizacji z zakresu ginekologii i położnictwa – egzamin zdany z wyróżnieniem. Działalność zawodową i naukową realizował w Centrum Zdrowia Matki Polki, następnie Zakładzie Biomedycyny Uniwersytetu w Turku i w USA. Kandydat jest członkiem Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Europejskiego Towarzystwa Ginekologicznego, brał czynny udział w ponad 100 kongresach medycznych w wielu z nich jako zaproszony wykładowca

Ocena osiągnięcia naukowego pod tytułem „Molekularne mechanizmy procesów nowotworzenia endokrynych nowotworów gonadalnych i nadnerczy w genetycznie modyfikowanych modelach mysich oraz opracowywanie nowych strategii celowanego leczenia”

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Nafisa Ahmed Rahmana jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest powiązaniem tematycznie cyklem pięciu prac oryginalnych, w których kandydat jest pierwszym, drugim bądź ostatnim autorem. W celu podsumowania badań własnych kandydat zamieścił publikację poglądową. Łączny Impact Factor przedstawionych publikacji wynosi 26,510, przy czym prac oryginalnych 25,462.

Nowotwory hormonalnie czynne dotyczące jąder, jajników i nadnerczy stanowią niemałe wyzwanie diagnostyczno- terapeutyczne. Gruczolaki nadnerczy występują stosunkowo powszechnie, wykrywane są zwykle przypadkowo, jednak rak nadnerczy charakteryzuje się bardzo dużą złośliwością i bardzo złym rokowaniem. Z tego powodu wczesna wykrywalność nowotworów nadnerczy i gonadalnych jest bardzo ważnym zagadnieniem, śmiertelność z powodu tego typu nowotworów pozostaje wciąż wysoka.

Poznanie procesów zaangażowanych w patogenezę powstawania nowotworów wymaga stworzenia odpowiednich modeli zwierzęcych. Może to mieć także znaczenie w opracowywaniu strategii terapeutycznych. Modele myszy transgenicznych stworzonych do przeprowadzenia badań i uzyskania odpowiednich wniosków stanowi duże osiągnięcie laboratorium, w którym dr med. Nafis Rahman przeprowadził swoje badania.

W przedstawionym do oceny cyklu publikacji kandydat wraz z zespołem współpracowników postawił sobie ogólny cel badań jakim była ocena wartości stworzonych modeli myszy transgenicznych do zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za pojawienie się i progresję guzów nadnerczy i gonadalnych. Dodatkowo dr med. Nafis Rahman postanowił ocenić przydatność wykonanych badań pod kątem opracowywania nowych przedklinicznych strategii terapeutycznych.

Pierwszy z artykułów „Targeted therapy for adrenocortical tumors in transgenic mice through their LH receptor by Hecate-human chorionic gonadotropin beta conjugate” ukazał się w roku 2008 w piśmie *Endocrine-Related Cancer* (Impact Factor 5,236). Celem tej publikacji było wykazanie ekspresji receptora LH/hCG przez komórki guza nadnerczy, a następnie ocena wpływu peptydu litycznego Hecate na zachowanie się komórek

nowotworowych. Wykazano, że koniugat peptydu Hecate z fragmentem podjednostki β hCG selektywnie wpływa na wielkość guza nadnercza, przy czym niszczący wpływ tej substancji nie dotyczy komórek odpowiedzialnych za prawidłową funkcję adrenokortykotropową. Wykazano więc możliwość celowanej destrukcji komórek guza nadnerczy wykazujących ekspresję receptora LH. Wykazano więc możliwość terapii guzów nadnerczy bez ryzyka uszkodzenia prawidłowych komórek nadnercza.

Kontynuacją omawianych badań była druga publikacja oryginalna przedstawiona w cyklu, która ukazała się w *Endocrine –Related Cancer* w roku 2009 (Impact Factor 4,282) pod tytułem: “Hecate-CG β conjugate and gonadotropin suppression shows two distinct mechanisms of action in the treatment of adrenocortical tumors in transgenic mice expressing Simian Virus 40T antigen under inhibin α promoter” Głównym celem szczegółowym tej części recenzowanego osiągnięcia była ocena skuteczności leczenia guzów nadnercza w zależności od płci myszy. Ponownie wykazano, że koniugat Hecate-CG β -c skutecznie zmniejszał masę guza u myszy płci męskiej ale był nieskuteczny w stosunku do myszy płci żeńskiej. Działanie koniugatu dodatkowo było bardziej wyrażone w przypadku zastosowania koniugatu łącznie z agonistą GnRH. U samic skutecznym efektem leczenia charakteryzowało się zastosowanie aGnRH w połączeniu z estradiolem. Skuteczność leczenia została potwierdzona pomiarami morfometrii nadnerczy, oznaczeniem markerów proliferacji, obniżeniem stężenia progesteronu oraz ilościową ekspresją GATA-4, LHCGR i GATA-6. Wyniki przedstawione w pracy mogą się przyczynić do opracowanie nowych strategii leczenia guzów nadnerczy w zależności od płci, chociaż wydaje się, że długotrwała terapia nie zrównoważonymi dawkami estrogenów może zwiększać ryzyko powstania innych nowotworów u kobiet, np. raka endometrium.

Trzecim artykułem oryginalnym jest „Transgenic GATA-4 expression induces adrenocortical tumorigenesis in C57B1/6 mice”, który ukazał się w piśmie *Journal of Cell Science* w 2013 roku (Impact Factor 5,325). Cele szczegółowe publikacji obejmowały poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za hormonalną onkogenezę w nadnerczach. Do oceny wykorzystano transgeniczny model myszy C57B1/6N z nadekspresją GATA-4 pod promotorem 21-hydrolazy. Wykazano powiązanie pomiędzy podwyższonymi stężeniami hormonu luteinizującego, GATA-4 i obecnością receptora LH w powstawaniu guzów nadnerczy zależnych od gonadotropin. Ekspresja GATA-4 wzrastała z wiekiem u samic co skutkowało postępującą progresją hyperplazji w niesteroidogennych wrzecionowatych komórkach A położonych w warstwie podkapsularnej kory. Usunięcie gonad u myszy i następowe podwyższenie stężenia LH

skutkowało przyspieszeniem postępu hiperplazji. Obserwowano także dwa rodzaje komórek w hyperplastycznych nadnerczach A i B, z dużymi kroplami lipidowymi. Przeprowadzone badania wykazały, że komórki A są niesteroidogenne i LH niezależne, podczas gdy komórki B wykazują zależność od LH, przy czym oba typy wykazują zależność od GATA-4. Może to przyczynić się do wykorzystania GATA-4 jako biomarkera w badaniach naukowych nad guzami nadnerczy u ludzi.

Czwarta z prac oryginalnych omawianego cyklu „Molecular mechanisms of bladder outlet Obstruction in transgenic male mice overexpressing aromatase (Cyp19a1) została opublikowana w *The American Journal of Pathology* w 2011 roku (Impact Factor 4,89). Modelem do badań były transgeniczne myszy utworzone przez własny zespół badawczy. Podłożem do wysunięcia hipotezy badawczej był fakt, że u mężczyzn, u których dochodzi do różnego stopnia zaburzeń w oddawaniu moczu stwierdza się często rozrost prostaty związany z zaburzonym stosunkiem stężeń androgenów do estrogenów. Stworzono więc model myszy transgenicznych płci męskiej z nadekspresją aromatazy. Zwierzęta te rozwijały najpierw przepuklinę pachwinową, następni przerost komórek Leydiga i w końcu zaburzenia odpływu moczu z pęcherza moczowego. Skutkowało to wystąpieniem mocznicy i śmiercią. Zauważono powiększone pęcherze moczowe i hypotrofię komórki wypieracza co w konsekwencji doprowadzało do uszkodzenia funkcji pęcherza. Posłużyło to do wysunięcia wniosku, że ekspresja receptora estrogenowego α może mieć wpływ na proliferację komórek wypieracza. Poczynione obserwacje zostały potwierdzone u mężczyzn z ciężką postacią zaburzeń odpływu moczu, a stwierdzenia zaburzenia balansu pomiędzy stężeniami androgenów i estrogenów w patogenezie zaburzeń odpływu moczu może posłużyć do opracowania nowych strategii leczenia tej choroby.

Ostatnia praca recenzowanego cyklu ukazała się w *FASEB Journal* w 2012 roku pod tytułem „A novel strategy for ovarian cancer based on immunization against zona pellucida protein (ZP) 3” (Impact Factor 5,704). Celem badań było ocena leczenia guzów jajnika poprzez użycie szczepionek przeciwko białku otoczki przejrzystej (ZP) 3. Komórki guzów jajnika wywodzących się z komórek ziarnistych wykazują ekspresję tego białka. Zastosowanie modelu myszy transgenicznych pozwoliło na wykazanie, że wczesna immunizacji przeciwko białku ZP3 zapobiega rozwojowi tego guza, a późna zmniejsza jego masę nawet do 75% . Nie zauważono ciężkich objawów ubocznych związanych z zastosowaną terapią. Ponadto w grupie leczonej nie stwierdzono przerzutów do wątroby. Wykazano więc, że zastosowanie szczepionki przeciwko białku ZP3 może być skuteczną opcją terapeutyczną guzów wywodzących się komórek ziarnistych i takich, które wykazują

ekspresję białka ZP3. Powyższe stwierdzenia posłużyły za podstawę do otwarcia I i II fazy badań klinicznych dotyczących takiego typu raka jajnika.

Ostatnia prac pogładowa opublikowana w *Reproductive Biology* w roku 2013 (Impact Factor 1,048) po tytule „Transgenic mice expressing inhibin α -subunit promoter (inh α)/Simian Virus 40 T-antigen (Tag)transgene as a model for the therapy of granulosa cell-derived ovarian cancer” stanowi przedstawienie obecnej wiedzy na temat niestandardowych, ostatnio zaproponowanych strategii leczenia nowotworów jajnika opracowanych w zespole badawczym, który nadzoruje doktor Nafis Rahman.

Przedstawione osiągnięcia naukowe oceniam bardzo wysoko. Mają one wyraźne cechy nowatorskie i oryginalne cechujące się dużym potencjałem klinicznego zastosowania w przyszłości. Wyniki omawianych 5 publikacji stanowią nowatorskie spojrzenie na patogenezę nowotworów nadnerczy i gonad na uwagę zwraca profesjonalne podejście do zaplanowania i wykonania badań. Znacząca ranga czasopism, w których zostały opublikowane, wymagające procesy recenzji, przez które te teksty przeszły stanowią dodatkowy dowód ich znaczenia naukowego. Łączny Impact Factor przedstawionych do ceny prac wynosi ponad 26. Warto podkreślić, kandydat zdecydował się do włączenia do cyklu aż 5 tekstów oryginalnych, co jest liczbą większą niż przeciętnie spotykane w przewodach habilitacyjnych toczących się w nowym trybie. Publikacjom towarzyszą wymagane oświadczenia współautorów o ich udziale w badaniach. Całość dokumentacji jest starannie i przejrzyście przygotowana.

Ocena aktywności naukowej dr med. Nafisa Ahmeda Rahmana


Jako recenzent i członek komisji habilitacyjnej nie mam też wątpliwości, co do pozytywnej oceny aktywności naukowej kandydata. Ilość publikacji zamyka się w chwili obecnej liczbą 38 publikacji oryginalnych, 12 publikacji przeglądowych. Całkowity Impact Factor publikacji wynosi 192,585, na szczególne podkreślenie zasługuje imponujący indeks cytowań – 1112 i Indeks Hirsha – 19. Są to wskaźniki znacznie przewyższające uzgodnienia kolejnych Konferencji Prorektorów ds. Nauki Uczelni z roku 2012 i 2013. W 12 publikacjach oryginalnych jest on pierwszym lub drugim autorem, ale jednocześnie w sześciu z nich jest ostatnim, co oznacza, że w trakcie kariery naukowej wykazuje się umiejętnościami prowadzenia zespołu naukowego. Odnośnie innych aspektów aktywności naukowej należy podkreślić udział w międzynarodowych i narodowych projektach badawczych, gdzie kandydat był wykonawcą, a w 4 projektach kierownikiem projektu. Dr Nafis Rahman był głównym promotorem pracy doktorskiej na Uniwersytecie w Turku.

Jego aktywność charakteryzuje się także szczególną działalnością dydaktyczną. Bierze on udział, jako prelegent i szkolejący w wielu kursach dotyczących nauczania w dziedzinie endokrynologii, biologii i biologii molekularnej. Za swoje osiągnięcia w 2005 roku uzyskał on tytuł Nauczyciela Akademickiego roku. Doktor Nafis Rahman jest recenzentem prac wielu czasopism naukowych, piastuje pozycje członka rad redakcyjnych w 3 czasopismach naukowych. Działalność naukowa i organizacyjna kandydata była zauważana w środowisku i wielokrotnie nagradzana, w sumie otrzymał on 6 nagród i wyróżnień głównych i był zaproszonym wykładowcą, prowadził sesje naukowe w trakcie wielu konferencji naukowych.

D głównych obszarów zainteresowań kandydata należą molekularne patomechanizmy hormonozależnych nowotworów gonad i piersi. Na uwagę zasługuje fakt, że wiele badań było wykonanych na przygotowanych przez własny zespół badawczy myszach transgenicznym. Drugim tematem badawczym doktora Rahmana jest patomechanizm nowotworzenia w guzach nadnerczy i poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych w przypadku stwierdzenia tych chorób. Tu również za modele badawcze posłużyły myszy transgeniczne. Powyższe poszukiwania mają charakter także praktyczny i w przyszłości posłużą do opracowania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia.

Podsumowanie i wnioski

W podsumowaniu potwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe oraz aktywność naukowa dr med. Nafisa Ahmeda Rahmana spełniają ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopni doktora habilitacyjnego. Osiągnięcia naukowe ma znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie obszaru, którego dotyczy (to znaczy patofizjologii guzów nadnerczy i gonad) należy także do bardzo oryginalnych spostrzeżeń. Aktywność naukową kandydata można określić jako wybitną. W świetle przedstawionych mi dokumentów stwierdzam, że doktor medycyny Nafis Rahman jest w pełni samodzielnym naukowcem. Dlatego działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie wyżej wymienionemu stopnia doktora habilitowanego


KIEROWNIK
Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Prof. dr hab. Jacek Szamatowicz