

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Beręsewicz
Zakład Fizjologii Klinicznej
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

OCENA

**Osiągnięć naukowych oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej
dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondy,
adiunkta w Zakładzie Patologii Ogólnej i Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,
w związku z jego postępowaniem habilitacyjnym**

I. Ocena ogólna

Uważam, że Habilitant spełnia oba podstawowe kryteria przewidziane w obowiązującej do 1 października 2018 r. Ustawie, t.j. że.:

1. przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Habilitanta pt. „*Wybrane zmiany zachodzące w procesie starzenia mięśnia sercowego u myszy z uwzględnieniem modulującego wpływu interleukiny 6*” stanowi „znacznym wkładem w rozwój nauki” oraz że
2. Habilitant w okresie po doktoracie „wykazał się istotną aktywnością naukową”.

Dlatego pozytywnie opiniuję wniosek Habilitanta o przyznanie mu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

II. Sprawy formalne

1. Ocena została przygotowana na podstawie dostarczonych materiałów, tj.:
 - i. Autoreferatu wraz z załącznikami;
 - ii. Wykazu prac naukowych opublikowanych przez habilitanta wraz z ich analizą bibliometryczną;
 - iii. Dostarczonych kopii publikacji habilitanta, w tym publikacji stanowiących wskazane przez niego osiągnięcie naukowe, wraz z oświadczeniami współautorów,
2. Przedłożona dokumentacja habilitacyjna spełnia wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).
3. Informację o powołaniu w skład komisji habilitacyjnej w charakterze recenzenta, wraz z dokumentacją habilitacyjną otrzymałem pismem z dnia 28 września 2018 r. sygnowanym przez p. prof. dr hab. Irinę Kowalską, Dziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

III. Kariera zawodowa i naukowa habilitanta

Dr Tomasz A. Bonda uzyskał dyplom lekarza medycyny w Akademii Medycznej w Białymstoku w 2000 roku. Po rocznym stażu podyplomowym, w latach 2002-2007, pracował w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny). Od 2007 r. do chwili obecnej jest pracownikiem Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, gdzie jest obecnie zatrudniony na stanowisku adiunkta.

Habilitant uzyskał specjalizację z chorób wewnętrznych w 2008 r., oraz z kardiologii w 2014 r.

W 2010 r. uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „*Aktywność wybranych szlaków przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego u chorych z migotaniem przedsionków*” (promotor: prof. dr hab. med. Maria Małgorzata Winnicka)

W latach 2004/2005 odbył roczny staż naukowy w Zakładzie Kardiologii Molekularnej Kliniki Kardiologii i Angiologii Wyższej Szkoły Medycznej w Hanowerze w Niemczech.

Zasadniczą część dorobku publikacyjnego habilitanta stanowią prace eksperymentalne na modelach zwierzęcych dotyczące patofizjologii serca (w tym 4 prace oryginalne składających się na „osiągnięcie naukowe” habilitanta). Wcześniejsze prace dotyczyły zagadnień klinicznych, w tym zmian poziomu interleukiny 6 we krwi pacjentów z zawałem vs. ze stabilną chorobą wieńcową, czy też poziomu aktywacji różnych szlaków przekąźnictwa komórkowego w mięśniu przedsionka pacjentów z migotaniem przedsionków (praca doktorska).

IV. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe, dr Bonda wskazał zbiór 4 oryginalnych prac eksperymentalnych opatrzonych wspólnym tytułem „*Wybrane zmiany zachodzące w procesie starzenia mięśnia sercowego u myszy z uwzględnieniem modulującego wpływu interleukiny 6*”. Na skomentowanie zasługują następujące fakty:

1. „Osiągnięcie naukowe” zostało w całości dobrze opublikowane; Wszystkie jego cztery składowe zostały opublikowane w międzynarodowych, anglojęzycznych czasopismach posiadających *Impact Factor* (2.377-6.189). **Sumaryczny IF całego cyklu wynosi 17,255.**
2. Habilitant miał wiodącą rolę w procesie powstawania jego „osiągnięcia naukowego”; Habilitant jest pierwszym autorem we wszystkich 4 publikacjach cyklu i jego deklarowany udział w powstaniu tych prac wynosi 60-75%.
3. Ogólnym tematem większości prac składających się na „osiągnięcie naukowe” są mechanizmy procesu tzw. fizjologicznego starzenia się serca. Procesowi starzenia towarzyszą narastający z wiekiem stres oksydacyjny i proces zapalny objawiający się między innymi rosnącym z wiekiem uwalnianiem cytokin pro-zapalnych, w tym interleukiny 6 (IL-6). Trzy prace wchodzące w skład „osiągnięcia naukowego” badały udział IL6 w regulacji różnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych potencjalnie zaangażowanych w proces starzenia miokardium. Elementem eksperymentalnego modelu badawczego było porównanie szczepów myszy z i bez knockout’u genu IL6. Inspirację czwartej składowej „osiągnięcia naukowego” stanowiły wcześniejsze obserwacje, że, z wiekiem, u ludzi i zwierząt narastają dyskretne zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (widziane w postaci wydłużenia czasu trwania zespołu QRS). W tym kontekście, habilitant weryfikował hipotezę, że powodem tych zaburzeń przewodnictwa są: postępujące włóknienie miokardium i/lub zaburzenia struktury tzw. ścisłych złączy odpowiedzialnych za komunikację elektryczną między kardiomiocytami.
(i) Ad praca nr 1; „*Interleukin 6 knock-out inhibits aging-related accumulation of p53 in the mouse myocardium*” (J. Gerontology 2018, IF 5,957); Od niedawna wiadomo, że:
(i) białko p53 jest ważnym regulatorem transkrypcji licznych genów decydujących o

różnych aspektach struktury i funkcji kardiomiocytów; (ii) ekspresja p53 rośnie w przeroście i niewydolności serca, oraz w starzejącym się sercu; (iii) p53 i IL6 nawzajem negatywnie kontrolują swoją aktywność/ekspresję; (iv) niemniej jednak, procesowi starzenia towarzyszy wzrost sercowej produkcji IL6. Wyniki pracy habilitanta sugerują, że u starych szczurów z ablacją IL6, ekspresja genu p53 jest niezmienną natomiast poziom sercowy białka p53 jest obniżony. Mimo tych zmian w p53, jak się wydaje, ważnym regulatorem genomu kardiomiocytów, delecja IL6 nie skutkuje zmianą fenotypu serca. Razem wzięwszy, praca sugeruje, że związane z wiekiem zmiany fenotypu serca nie mają związku z zaburzeniami osi IL6-p53. Natomiast udział p53 w procesie starzenia wymaga dalszych badań. Wyniki tej pracy dostarczają nowych interesujących informacji, choć o charakterze raczej negatywnym.

- (ii) Ad praca nr 2; „*Interleukin-6 affects aging-related changes in the PPAR α -PGC-1 α axis in the myocardium*” (J Interferon Cytokine Res, 2017, IF 2,377); Praca ta analizowała ewentualne interakcje między rosnącą z wiekiem aktywnością system IL6 oraz aktywnością i ekspresją czynnika transkrypcyjnego PPAR α i jego ko-aktywatora PGC-1 α (PPAR α jest głównym regulatorem ekspresji białek biorących udział w komórkowej regulacji metabolizmu tłuszczów oraz regulacji metabolizmu energetycznego komórek). Konkluzja pracy jest taka, że rzeczywiście IL6 jest regulatorem ekspresji systemu PPAR α -PGC1 α , ale że interakcja ta nie jest czynnikiem decydującym o upośledzeniu funkcji starzejącego się serca.
 - (iii) Ad praca nr 3; „*Interleukin 6 modulates PPAR α and PGC-1 α and is involved in high-fat diet induced cardiac lipotoxicity in mouse*” (Int J Cardiol, 2016, IF 6,189); W pracy tej wykazano, że zarówno dieta wysoko-tłuszczowa jak i delecja genu IL6 skutkują zmniejszoną ekspresją system PPAR α -PGC1 α . Dieta wysokotłuszczowa skutkowała morfologicznymi wykładnikami lipo-toksyczności miokardium. Nasilenie tych zmian było większe u zwierząt z delecją genu IL6. Razem wzięwszy dane te sugerują udział IL6 w regulacji systemu PPAR α -PGC1 α oraz rolę IL6 w zapobieganiu lipo toksyczności miokardium u zwierząt karmionych dietą wysoko-tłuszczowa.
 - (iv) Ad praca nr 4; „*Remodeling of the intercalated disc related to aging in the mouse heart*” (J Cardiol, 2016, IF 2,732). W sercach starych myszy wykazano: (a) zwiększone odkładanie się włókien kolagenowych wzdłuż bocznych ścian kardiomiocytów, co prawdopodobnie nie ma znaczenia dla przewodzenia międzykomórkowego gdyż „elektryczne połączenia międzykomórkowe” znajdują się na poprzecznych zakończeniach kardiomiocytów; (b) liczne anomalie w submikroskopowej budowie złączy międzykomórkowych, co może zaburzać międzykomórkową transmisję pobudzenia elektrycznego, oraz (c) znamiennej redukcję ekspresji białka koneksyny 43 (C43) (bez zmian ekspresji genu tego białka). Ten ostatni efekt najpewniej odzwierciedla przyspieszoną postranslacyjną degradację C43. Z kolei mniejszy komórkowy poziom białka C43 jest prawdopodobną przyczyną zaburzeń przewodnictwa komorowego u starych myszy i jest wykładnikiem tzw. przebudowy miokardium starzejących się osobników.
4. Podsumowując, wszystkie cztery prace składające się na „osiągnięcie naukowe” habilitanta dotyczą ważnych i ciągle słabo zrozumiałych mechanizmów transkrypcyjnych zaangażowanych w procesie starzenia miokardium i częściowo związanych z przewlekłą aktywacją procesu zapalnego w starzeniu. Prace zostały zrobione przy użyciu licznych, nowoczesnych i nawzajem weryfikujących się technik badawczych (delecja genu, biologia molekularna, mikroskopia elektronowa, przyżyciowe pomiary czynności serca), co ogromnie podnosi tzw. „publikowalność” wyników i ich wartość naukową i co

równocześnie dowodzi, że habilitant dysponuje nowoczesnym i ustabilizowanym warsztatem badawczym.

5. Słabsze strony „osiągnięcia naukowego”;

- (i) Jego „rozwichrzenie tematyczne”. Trzy składowe prace dotyczą IL6, ale tylko dwie z nich dotyczą roli IL6 w sercu starych myszy. Czwarta praca, dotyczy, co prawda starych myszy, ale nie ma związku z IL6;
- (ii) Wysiłek badawczy habilitanta ogniskuje się na roli regulacyjnej IL6. Jednakże w procesie zapalnym, obok badanej przez habilitanta IL6, zaangażowanych jest wiele innych cytokin, chemokin i innych substancji czynnych i, wszystko wskazuje na to, że substancje te nawzajem kontrolują swoje działania w ramach rozgałęzionej sieci regulacyjnej stanowiącej podstawę procesu zapalenia. W pierwszym etapie badań procesu, koncentracja na jednym wybranym elemencie jego sieci regulacyjnej może być uzasadniona, na dłuższą metę jednak, fiksacja na jednym elemencie może stać się czynnikiem ograniczającym rozwój danej dyscypliny.
- (iii) Odautorska charakterystyka „osiągnięcia naukowego” dostarczona wraz z materiałami habilitacyjnymi jest dość nieprecyzyjna.

V. Ocena aktywności naukowej

1. Analiza bibliometryczna - w oparciu o dokument sporządzony przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (dokument datowany na 7 maja 2018 r.) oraz autoreferat habilitanta. Dr Bonda jest współautorem **25 publikacji**, w tym 10 lub 11 po doktoracie, w tym:
 - a. Publikacji z IF – 18; Sumaryczny IF – 74,436
 - i. Oryginalne pełnotekstowe prace – 17 (w tym 4 prace wchodzi w skład „osiągnięcia naukowego”; Sumaryczny IF – 73,352;
 - ii. Prace poglądowe – 1; IF – 1,386;
 - b. Publikacje bez IF -7
 - i. Oryginalne pełnotekstowe prace – 6;
 - ii. Prace poglądowe – 1

Liczba cytowań – powyżej 700; Indeks Hirsch'a – 7;

2. Rola habilitanta w powstaniu jego dorobku publikacyjnego

Po doktoracie (tj. od 2010 roku), habilitant opublikował 10 lub 11 prac eksperymentalnych, wszystkie z IF. Spośród tych 10/11 prac, habilitant jest pierwszym autorem 4 prac oryginalnych wchodzących w skład „osiągnięcia naukowego” oraz 5 innych pracach oryginalnych.

Spośród pozostałych 14/15 prac opublikowanych przed doktoratem, dr Bond jest pierwszym autorem w jednej pracy oryginalnej bez IF i jednej pracy poglądowej bez IF.

Wynika z tego, że dr Bonda uzyskał względną samodzielność naukową dopiero w okresie po doktoracie (po 2010 r.) i że zaowocowała ona serią dziewięciu pierwszoautorskich, dobrze opublikowanych prac naukowych. W tym okresie, jego naukowym „znakiem firmowym” stały się prace dotyczące udziału IL6 w patofizjologii serca. Z dokumentacji wynika, że udział habilitanta w powstaniu tych późniejszych prac był rzeczywiście dominujący (w większości pierwszy autor). Dokumentacja sugeruje, że w przypadku większości wcześniejszych prac eksperymentalnych i o charakterze klinicznym, rola habilitanta była raczej pomocnicza.

Sumując, analiza powyższa wskazuje, że dr Bonda jest dynamicznie rozwijającym się w ostatnich latach badaczem, co zapowiada owocną kontynuację tego rozwoju także w przyszłości.

VI. Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego, organizacyjnego oraz współpracy naukowej

1. Typowy dla pracownika naukowego wyższej uczelni udział w nauczaniu studentów (wykłady, ćwiczenia, seminaria, egzaminy);
2. Promotor dwóch prac licencjackich na Wydziale Nauk o Zdrowiu, UMB;
3. Opieka nad programem badawczym Studenckiego Koła Naukowego przy macierzystym Zakładzie habilitanta;
4. Współautorstwo 2 prac poglądowych;
5. Recenzowanie kilkudziesięciu manuskryptów dla polskich i międzynarodowych czasopism naukowych, co stanowi dowód rozpoznawalności i uznania w środowisku naukowym;
6. Brak danych świadczących o prowadzeniu współpracy naukowej z innymi ośrodkami naukowymi;
7. Brak danych świadczących o umiejętności/skuteczności habilitanta w samodzielnym zdobywaniu pozauczelnianych środków finansowych na badania;
8. Brak danych świadczących o tym, że habilitant uczestniczy w działalności naukowej i/lub organizacyjnej krajowego czy międzynarodowego środowiska naukowego (wykłady na zaproszenie, udział w gremiach kierowniczych towarzystw i organizacji naukowych, redakcjach czasopism, etc.).

VII. Podsumowanie i wnioski końcowe

Podsumowując analizę sylwetki naukowej, dorobku publikacyjnego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondy, uważam że są tam elementy mniej i bardziej wartościowe.

1. Do mocnych stron zaliczam:
 - a. Liczebnie wystarczający (10/11 pozycji) i bardzo dobrze opublikowany (IF 30,001) dorobek publikacyjny w ciągu 8 lat po doktoracie;
 - b. Nowatorski cykl bardzo dobrze metodologicznie zrobionych badań składających się na „osiągnięcie naukowe” habilitanta.
 - c. Fakt, że dr Bonda jest badaczem, który, wraz z wiekiem, systematycznie rozwija się naukowo, co jest bardzo dobrym prognostykiem, co do jego dalszej kariery naukowej.
2. Słabsze strony:
 - a. Mała rozpoznawalność habilitanta w środowisku naukowym. Poza udziałem w zjazdach naukowych, brak innych dowodów na jego czynne uczestnictwo w życiu i działalności środowisk i organizacji naukowych (uczestnictwo w zarządach towarzystw, redakcjach czasopism, komitetach naukowych i organizacyjnych);
 - b. Brak sukcesów lub mała aktywność habilitanta w zdobywaniu grantów naukowych. Brak wobec tego twardych dowodów (poza dotychczasowymi publikacjami), że posiada on umiejętność projektowania badań naukowych oraz organizowania i kierowania zespołami badawczymi;

Uważam, że „mocne strony” zdecydowanie górują nad „słabszymi”, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe habilitanta stanowi „znaczący wkład w rozwój nauki”, oraz że habilitant w okresie po doktoracie „wykazała się istotną aktywnością naukową”. Dlatego z

przyjemnością pozytywnie opiniuję wniosek dr n. med. Tomasza Andrzeja Bondy o przyznanie mu stopnia naukowego doktora habilitowanego.



Prof. Andrzej Beręsewicz

Warszawa, 12 listopada 2018 r.