

prof. dr hab. Jacek Jaworski
Pracownia Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej
Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej
Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

Warszawa, 27 grudnia 2023 r.

OCENA OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO DOKTOR ALEKSANDRY RUTKOWSKIEJ.

1. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie habilitacyjne dr Aleksandry Rutkowskiej, zatytułowane „Badanie nowych potencjalnych celów terapeutycznych i ich zastosowanie w procesie odbudowy mieliny oraz terapii stwardnienia rozsianego” składa się cykl 4 prac doświadczalnych wraz z dołączonym autoreferatem. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest autorem korespondencyjnym. Konsekwentnie, omówiony w wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych opis wkładu Habilitantki w powstanie tych publikacji pozwala stwierdzić, iż istotnie był on kluczowy i typowy dla osoby będącej autorem korespondencyjnym. Omawiane prace ukazały się w latach 2021-2022, wszystkie w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Były to *Int. J. Mol. Sci.* (IF = 6,208, Velasco-Estevez i wsp., 2021), *Eur. J. Neurosci.* (IF = 3,698, Klejbor i wsp., 2021), *Front. Cell. Neurosci.* (IF = 6,147, Velasco-Estevez i wsp., 2022) oraz *Front. Mol. Neurosci.* (IF = 6,261, Kutryb-Zajac i wsp., 2022). Do osiągnięcia habilitacyjnego dołączono wymagane oświadczenia wszystkich autorów, określające ich współdziałanie w powstaniu publikacji, co wypełnia kryteria formalne.

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą chorobą zapalną dotykającą młodych dorosłych objawiającą się zróżnicowanymi objawami neurologicznymi, będącymi efektem demielinizacji komórek ośrodkowego układu nerwowego. Poznany dość dobrze ogólny patomechanizm tej choroby wskazuje, iż jest to choroba autoimmunologiczna. Konsekwentnie dostępne obecnie terapie skupiają się na modulacji aktywności układu odpornościowego. Pozwalają one na spowolnienie zdiagnozowanej choroby, nie umożliwiając jednak naprawy zniszczeń układu nerwowego, które dokonały się do czasu postawienia diagnozy. Zatem nie pozwalają one na faktyczne wyleczenie pacjentów. Taką nadzieję dawałyby natomiast terapie umożliwiające odbudowę mieliny. Ich opracowanie wymaga jednak dogłębnego poznania zmian zachodzących we wszystkich komórkach układu nerwowego w trakcie rozwoju MS oraz ich roli w procesie chorobowym. Konieczne jest również zidentyfikowanie potencjalnych mechanizmów molekularnych, komórkowych i

tkankowych, wspomagających efektywnie remielinizację. Tym właśnie zagadnieniom Habilitantka poświęciła konsekwentnie ostatnich kilkanaście lat swojej kariery naukowej. W efekcie dokonane przez Habilitantkę odkrycia, dotyczące zmian w zachowaniu komórek glejowych w MS i odpowiedzialnych za te zmiany mechanizmów nie tylko przyczyniły się do lepszego zrozumienia tej neuropatologii, ale też wg Habilitantki stanowią dobry punkt wyjścia do opracowania potencjalnych terapii wspierających odbudowę funkcjonalności układu nerwowego w MS.

W omawianym osiągnięciu habilitacyjnym, Habilitantka skupiła się przede wszystkim na oligodendrocytach, komórkach odpowiedzialnych za mielinizację neuronów (Velasco-Estevez i wsp., 2021; Klejbor i wsp., 2021; Velasco-Estevez i wsp., 2022). W szczególności, Habilitantka, po raz pierwszy, wykazała w oligodendrocytach obecność białek EBI2 i Piezo1 (Velasco-Estevez i wsp., 2021; Velasco-Estevez i wsp., 2022). Co ważne, wykazała, iż zmiany w poziomie tych białek (lub kodujących je mRNA) lub liczba komórek, w których są one produkowane, jest różna u pacjentów względem osób zdrowych (Klejbor i wsp., 2021; Velasco-Estevez i wsp., 2022). Ostatnia z załączonych prac (Kutryb-Zajac i wsp., 2022) odbiega nieznacznie tematyką od pozostałych, gdyż nie skupia się na oligodendrocytach a bardziej na dysfunkcji całego zespołu różnego rodzaju komórek, jakim jest bariera krew mózg, której nieszczelność jest jednym z elementów towarzyszących MS. Tym co łączy, tę pracę z pozostałymi artykułami wchodzącymi w skład osiągnięcia jest cel, polegający na poszukiwaniu nowych potencjalnych celów terapeutycznych. W przypadku publikacji Kutryb-Zajac i wsp., (2022), zespół Habilitantki wskazał zaburzenia w MS wzajemnego stosunku izoenzymów ADA1 i ADA2, odpowiedzialnych za metabolizm adenozy, jako kolejny cel terapeutyczny. Przywrócenie prawidłowego stosunku ADA1/ADA2 pozwalałoby, z jednej strony zredukować reakcję zapalną, a z drugiej wzmacniać neuroprotekcję.

EBI2 jest receptorem błonowym dla oksysteroli, badanym głównie w kontekście komórek układu odpornościowego. Jednak wcześniejsze prace Habilitantki, jak i te wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego, jasno wskazały, iż białko to jest produkowane przez komórki glejowe. W ramach niniejszego osiągnięcia habilitacyjnego Habilitantka wykazała, iż EBI2 ulega ekspresji w oligodendrocytach. Jednocześnie przedstawione dane jasno wskazują, iż brak aktywności EBI2 (indukowany farmakologicznie lub genetycznie) wpływa na wiele aspektów biologii oligodendrocytów, kluczowych dla skutecznej remielinizacji np. migrację czy usuwanie uszkodzonych komórek. Jednocześnie

brak aktywności EBI2 przeciwdziałał efektywnej remielinizacji w stosowanych modelach badawczych. Z drugiej strony pobudzenie aktywności EBI2 pozwalało, przynajmniej w wybranych modelach, zmniejszyć demielinizację powodowaną np. podaniem LPS (Klejbor i wsp., 2021). Istotnie obserwacje te mogłyby wspierać opinię, iż modulacja aktywności EBI2 stanowi dogodną strategię terapeutyczną. Jednak samo podanie agonisty EBI2 nie wspomagało remielinizacji (Klejbor i wsp., 2021). Biorąc dodatkowo pod uwagę dość złożony obraz ekspresji EBI2 u pacjentów MS, w mojej opinii, prosta regulacja aktywności EBI2 nie rysuje się już tak obiecująco jako kierunek terapeutyczny. Niemniej bez przeprowadzonych przez Habilitantkę badań, nie byłoby możliwe dogłębne zrozumienie odpowiedzi komórek glejowych na oksysterole w MS.

Drugim z białek, którym zajęła się w ocenianym osiągnięciu habilitacyjnym dr Rutkowska było Piezo1. Jest to kanał jonowy będący mechanoreceptorem. Badania przeprowadzone przez zespół Habilitantki wykazały, iż jest ono obecne w prekursorach oligodendrocytów a blokowanie jego aktywności indukuje migrację i proliferację oligodendrocytów. Podczas kiedy jego aktywacja ma efekt odwrotny. Co ciekawe, w tkance pobranej od pacjentów z MS, zespół Habilitantki stwierdził obniżony poziom mRNA Piezo1. Na podstawie tych wyników, Habilitantka stwierdza, zarówno w publikacji (Velasco-Estevez i wsp., 2022), jak i w autoreferacie, iż „*modulacja wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych Piezo 1 może być potencjalnie wykorzystana jako terapia stymulująca odbudowę mieliny*”. Podobnie jak w przypadku EBI2, choć w moim odczuciu przedstawione wyniki są bardzo wartościowe i kluczowe dla opracowania przyszłych terapii, taki scenariusz jest bardzo odległy i osobiście, nie wiedząc jaki poziom aktywności Piezo-1 charakteryzuje poszczególne populacje komórek (nie tylko oligodendrocyty) pacjentów z MS byłbym bardzo ostrożny w formułowaniu wniosków na temat możliwości translacyjnych.

Ostatnia z prac (Kutryb-Zajac i wsp., 2022), skupia się nie tylko na modelach komórkowych, ale też jest opisem badania z wykorzystaniem materiału od pacjentów. Jest to bardzo ciekawa i wartościowa praca badająca poziom izoform deaminazy ADA - ADA1 i ADA2 w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z MS. W efekcie zespół Habilitantki wykazał, iż stosunek ADA1/ADA2 jest znacząco podniesiony u pacjentów. Dalsze badania z wykorzystaniem komórek w hodowli pozwoliły postawić hipotezę, dlaczego ten stosunek miałby być niekorzystny dla pacjentów, która jednak w mojej opinii wymaga dalszych badań funkcjonalnych w celu jej udowodnienia. Natomiast stosunek ADA1/ADA2

mógłby potencjalnie zostać wykorzystany jako biomarker wspomagający w diagnostyce MS. W tym kontekście ciekawe byłoby przeprowadzenie badań prospektywnych u osób z wczesnym podejrzeniem MS.

Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr Aleksandry Rutkowskiej, w moim przekonaniu dostarczyło istotnych informacji na temat roli EBI2 i Piezo1 w biologii oligodendrocytów a w przypadku pierwszego z białek, również w procesie remielinizacji w różnych modelach eksperymentalnych MS. Z kolei, w przypadku izoform ADA1 i ADA2 obserwacje opisane w niniejszym osiągnięciu habilitacyjnym stwarzają możliwość opracowania użytecznego testu diagnostycznego. Dlatego uważam, iż jest ono wystarczające do uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Jednocześnie pozostaję bardzo ostrożny w entuzjastycznej ocenie sugestii, iż stworzono nowe możliwości interwencji terapeutycznych w MS. Niemniej badania obecnie intensywnie prowadzone przez zespół Habilitantki mają szansę dostarczyć dalszych danych czyniących tę perspektywę bardziej realną.

2. Ocena dorobku naukowego

Swoją karierę naukową dr Aleksandra Rutkowska rozpoczęła i przez większą część kontynuowała w ośrodkach zagranicznych, przede wszystkim w Irlandii i Szwajcarii. W efekcie studiów magisterskich w Trinity College w Dublinie otrzymała dwa tytuły zawodowe magistra z zakresu stosowanych metod badań społecznych (2010) i neuronauk (2011). W ramach obydwu studiów dr Rutkowska uczestniczyła aktywnie w projektach badawczych. Efektem pierwszego z nich były publikacje naukowe (Doyle i wsp., 2011, 2014), zaś drugiego doświadczenie laboratoryjne. Właśnie w ramach drugich studiów Habilitantka odbyła staż w firmie farmaceutycznej Actelion w Szwajcarii, gdzie rozpoczęła swoją przygodę z pracą w laboratorium biologicznym i zainteresowała się zagadnieniami dotyczącymi procesów zapalnych i komórek glejowych.

Po zakończeniu drugich studiów magisterskich. Dr Rutkowska rozpoczęła studia doktoranckie w Trinity Biomedical Sciences Institute w Dublinie. Był on realizowany w partnerstwie pomiędzy jej macierzystą jednostką i Novartis w Szwajcarii. W ramach tego projektu Habilitantka rozpoczęła prace, które kontynuuje do dziś nad receptorem EBI2, który w momencie rozpoczęcia jej studiów (2011 r) pozostawał w zasadzie poza głównym nurtem badań biomedycznych. Jej badania w ramach studiów doktoranckich, wykonane pod

kierunkiem prof. Deva (Trinity College Dublin) i dr Sailera (Novartis) doprowadziły do wielu ważnych odkryć dotyczących EBI2. W tym przede wszystkim wykazania obecności EBI2 i jego funkcji poza układem odpornościowym, w szczególności w komórkach układu nerwowego. Do najważniejszych odkryć z tego okresu należy zaliczyć obserwację, iż u myszy pozbawionych EBI2 fizjologiczna mielinizacja jest opóźniona (Rutkowska i wsp., 2017). To skierowało jej uwagę na procesy patologiczne, w których prawidłowa mielinizacja aksonów jest zaburzona. Efektem głównego projektu doktorskiego były 4 pierwszoautorskie prace eksperymentalne i jedna przeglądowa, w tym w rozpoznanym międzynarodowo i renomowanym *Glia*. Dodatkowo w ramach współprac międzynarodowych z tego okresu pochodzą prace w *Glia* (Elain i wsp., 2014) i *British Journal of Pharmacology* (Healy i wsp., 2013), dotyczące biologii astrocytów. W mojej opinii osiągnięcia naukowe w czasie doktoratu należy uznać za bardzo dobre zarówno pod względem odkryć naukowych, jak i dorobku naukowego.

Po zakończeniu studiów doktoranckich dr Rutkowska, pozostała w Trinity Collage w Dublinie, gdzie odbyła 2 letni staż podoktorski w zespole prof. Lawlora, zmieniając tematykę badawczą. W ramach realizowanych projektów zapoznała się z zagadnieniem poszukiwania biomarkerów w materiale od pacjentów z chorobą Alzheimera i Parkinsona. Z tego okresu pochodzą 2 publikacje, w tym jedna pierwszoautorska w *Bioanalysis*. W mojej ocenie, jak na staż 2-letni, jest to dorobek wystarczający, jednak w porównaniu do okresu doktoratu jest on dużo słabszy.

W roku 2016 Habilitantka powróciła rozpoczęła karierę naukową w Polsce jako adiunkt na Wydziale Lekarskim GUMed. Jednocześnie uzyskanie grantu Polonez umożliwiło jej rozpoczęcie niezależnych badań i budowę zespołu, co może kontynuować obecnie dzięki grantom Opus i Sonata NCN. Po powrocie do Polski, dr Rutkowska postanowiła kontynuować swoje zainteresowania badawcze z okresu doktoratu i skupić się tematach stanowiących, m.in. przedmiot osiągnięcia habilitacyjnego. W tym okresie nawiązała też szereg istotnych krajowych i międzynarodowych współprac badawczych, np. z badaczami z Japonii, Hiszpanii, Szwajcarii. Współprace te zapewniły jej możliwość korzystania z kluczowego materiału od pacjentów, jak i kluczowych modeli komórkowych. Oprócz prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego praca Habilitantki w okresie po stażu podoktorskim zaowocowała kilkoma manuskryptami będącymi obecnie w recenzjach.

Podsumowując, na dotychczasowy dorobek pani dr Aleksandry Rutkowskiej składa się 17 prac oryginalnych. Wszystkie te prace ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, przy czym część z nich jest bardzo szanowna w środowisku neurobiologów (np. *Glia*). Warto podkreślić, iż w wielu spośród tych prac dr Rutkowska jest pierwszym lub korespondencyjnym autorem. Natomiast na razie rozpoznawalność naukową jej odkryć można uznać za zadowalającą, ale nie bardzo szeroką (liczba cytowani 251; Indeks H = 9). Jednak w moim odczuciu na ten etap kariery, szczególnie w porównaniu do średniej krajowej jest to dorobek wypełniający wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym. Warto wspomnieć, że w okresie od złożenia dokumentów habilitacyjnych do otrzymania ich przeze mnie dr Rutkowska została nagrodzona prestiżową nagrodą L'Oreal dla Kobiet i Nauki za „*Opracowywanie metod stymulacji potencjału regeneracyjnego mielin w ośrodkowym układzie nerwowym*”. To co w moim odczuciu, mogłoby być pomocne w przyszłości to publikowanie bardziej złożonych publikacji, funkcjonalnie analizujących mechanizmy obserwowanych różnic pomiędzy komórkami zdrowymi i modelującymi chorobę. Jednocześnie unikanie publikacji drobnych w czasopismach o kwestionowanej renomie i etyce wydawniczej (np. z wydawnictwa MDPI).

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Przedstawiona do oceny dokumentacja wskazuje, iż dr Aleksandra Rutkowska nie ma bardzo dużego dorobku dydaktyczny. Ogranicza się on do bardziej zindywidualizowanej opieki nad magistrantami, doktorantami (rola promotora pomocniczego) a ostatnio również postdokiem. Była ona również asystentem wykładowcy w ramach wybranych przedmiotów w Trinity College Dublin i Dublin Institute of Technology. Obecnie, wg załączonej dokumentacji nie prowadzi zajęć dydaktycznych. Jednak, jak rozumiem, przez całość swojej kariery dr Aleksandra Rutkowska była przede wszystkim pracownikiem naukowym, co tłumaczy, słabość tej części jej dorobku (podobnie jak wielu innych osób z podobną ścieżką kariery zawodowej). Natomiast warto podkreślić, iż Habilitantka bardzo angażuje się w popularyzację nauki na terenie Trójmiasta oraz na portalach internetowych i mediach społecznościowych. Tę aktywność uważam za szczególnie wartościową, ze względu na ogromną słabość polskiego systemu edukacji i niewystraszające edukowanie uczniów w zakresie nowoczesnych badań naukowych, w tym w zakresie neuronauk. Podsumowując, ze względu na brak doświadczenia dydaktycznego, tę część dorobku Habilitantki jestem

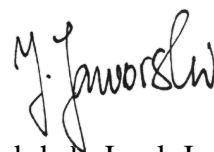
zmuszony ocenić najłabiej. Jednak chciałbym podkreślić, iż w mojej ocenie ta część dorobku nie powinna ważyć tak bardzo w przewodzie habilitacyjnym, ze względu na różne modele kariery pracowników naukowych, a fakt zakończonej sukcesem, indywidualnej pracy z magistrantami i doktorantami w mojej ocenie gwarantuje, iż Habilitantka jest gotowa na tę istotną część działalności naukowej samodzielnego pracownika naukowego.

Natomiast ze względu na międzynarodowy charakter kariery Habilitantki jej współpraca międzynarodowa była bardzo bogata i dzięki niej udało jej się zbudować rozległą sieć kontaktów międzynarodowych, co w mojej ocenie już bardzo pozytywnie rzutuje na jej dalszą karierę. Już obecnie manuskrypty powstałe w ramach współpracy są w recenzjach. Złożyła ona też jako koordynator duży grant międzynarodowy a podopieczni jej zagranicznych współpracowników odbywają staże w jej grupie badawczej.

Na koniec tego punktu, choć nie podlega to w nim ocenie, chciałbym zwrócić uwagę na duże sukcesy Habilitantki w zdobywaniu funduszy na badania. Jest ona laureatką konkursów Polonez, Opus czy Sonata. To pokazuje, że bardzo skutecznie zabezpiecza pieniądze na badania. Jest też bardzo aktywna w działalności administracyjnej (Z-ca Kierownika Badań, Centrum Chorób Mózgu GUMed) i eksperckiej (jako recenzentka w wielu czasopismach). Zatem w sumie jej działalność okołonaukową oceniam jako zadowalającą.

Wniosek końcowy

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr Aleksandry Rutkowskiej, stwierdzam, że spełniają one wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, określone stosownymi przepisami.



Prof. dr hab. Jacek Jaworski