

prof. dr hab. Michał Witt
Instytut Genetyki Człowieka
Polskiej Akademii Nauk
Poznań

RECENZJA

**osiągnięcia naukowego pt: "Badanie nowych potencjalnych celów terapeutycznych i ich
zastosowanie w procesie odbudowy mieliny oraz terapii stwardnienia rozsianego"
oraz aktywności naukowej dr Aleksandry Rutkowskiej
w postępowaniu habilitacyjnym**

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Aleksandry Rutkowskiej przygotowane zostało w formie spinki publikacji z obszernym komentarzem i poświęcone jest badaniu różnorodnych aspektów potencjalnych mechanizmów terapeutycznych mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Kandydatka przedstawiła cztery prace opublikowane, które opisują osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę merytoryczną jej postępowania habilitacyjnego.

Droga zawodowa, praca naukowa i aktywność dydaktyczna

Pani dr Aleksandra Rutkowska pracuje obecnie jako zastępca Kierownika Badań Centrum Chorób Mózgu (CChM) Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Rutkowska swoją edukację akademicką odbyła w Irlandii w jednej z najbardziej prestiżowych uczelni tego kraju Trinity College Dublin (Top 30 in Europe): uzyskała tam licencjat z wyróżnieniem w dziedzinie psychologii (2008), tytuł magisterski w zakresie badań społecznych (2010) oraz drugi tytuł magisterski w zakresie neuronauki (2011). Stopień doktorski uzyskała tamże na podstawie dysertacji "Sygnalizacja oraz funkcja EBI2 w ośrodkowym układzie nerwowym" (2015). Odbyła tam również swój staż podoktorski (2014-15). W trakcie realizacji swojego projektu doktorskiego odbyła staż w Novartis Institutes for Biomedical Research (NIBR), Novartis Pharmaceuticals w Bazylei.

Wprawdzie działalność dydaktyczna nie jest wymagana w obecnym postępowaniu promocyjnym, warto jednak zauważyć, że była/jest promotorem pomocniczym w trzech pracach doktorskich oraz sprawowała opiekę merytoryczną nad kilkoma pracami magisterskimi oraz stażami naukowymi młodych naukowców zagranicznych. Ma doświadczenie w zakresie popularyzacji nauki, brała udział w kilku imprezach o tym charakterze na terenie Gdańska.

Uzyskała kilka nagród naukowych oraz nominacji do tychże, m.in. nagrodę Rektora GUMed i w konkursie Gdyński Biznes Plan 2017. Nadmienić trzeba, że już po złożeniu dokumentacji do postępowania habilitacyjnego dr Rutkowska została laureatką 23. edycji programu L'Oreal-UNESCO „Dla Kobiet i Nauki” uzyskując prestiżowe stypendium habilitacyjne.

Miała trzy przerwy w karierze naukowej spowodowane urlopami macierzyńskimi.

Całościowy dorobek naukowy

Przed doktoratem opublikowała pięć prac oryginalnych. Po uzyskaniu stopnia doktorskiego dorobek naukowy kandydatki obejmuje 9 prac oryginalnych: w czterech z nich jest pierwszym autorem, w pięciu ostatnim. Opublikowała też jedną pracę pogładową. Sumaryczny IF jej publikacji wynosi 43,695; liczba cytowań (WoS^{cc}) 274; indeks Hirscha (WoS^{cc}) 9, łączna punktacja MNiSW 390.

Posiada imponujący dorobek w zakresie pozyskiwania zewnętrznych źródeł finansowania przyznawanych na drodze konkursowej. W 2016 uzyskała z NCN grant Polonez-2 (*Funkcja receptora EBI2 w ludzkich progenitorach oligodendrocytów oraz jego rola w kuprizonowym modelu stwardnienia rozsianego*), w 2019 projekt Opus-17 (*Szlaki sygnałowe receptora EBI2/oksysteroli w patofizjologii, terapii oraz diagnostyce stwardnienia rozsianego*) i w 2022 projekt Sonata 18 (*Receptor EBI2 jako nowy target terapii naprawczej mieliny w stwardnieniu rozsianym*). Ponadto uzyskała dwa mniejsze projekty uczelniane: Inkubator GUMed oraz Młody Twórca Nauki. We wszystkich tych projektach dr Rutkowska jest kierownikiem. Sumaryczne finansowanie projektów wyniosło ok. 4,5 mln zł.

Osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji

Cztery prace przedstawione przez kandydatkę jako osiągnięcie naukowe dotyczą patofizjologii stwardnienia rozsianego, modulacji tych procesów przez oddziaływanie na receptory błonowe i wykorzystanie ich jako potencjalnych celów eksperymentalnych terapii tej choroby .

W pracy **Maria Velasco-Estevez et al. 2021** kandydatka pokazała, że receptor EBI2 obecny jest w progenitorach oligodendrocytów, astrocytach i mikrogleju, nie jest obecny natomiast w dojrzałych oligodendrocytach i neuronach. Okazało się, że EBI2 może być zaangażowany w dojrzewanie oligodendrocytów, ale nie jest niezbędny do prawidłowego przebiegu mielinizacji. Udowodniła, że aktywacja szlaków sygnałowych receptora EBI2 jest konieczna do prawidłowej odbudowy mieliny w organotypowych skrawkach mózdzku. Uzyskane

nowe dane o ekspresji i roli EBI2 w oligodendrocytach i procesie mielinizacji ujawniły nowe możliwości modulacji biologii tych komórek otwierając potencjalne drogi leczenia chorób demielinizacyjnych.

W pracy **Klejbor et al., 2021** kontynuowała badania nad rolą EBI2 w odbudowie mieliny w modelu zwierzęcym SM i z wykorzystaniem myszy z nokautem EBI2. Zbadała rolę receptora EBI2 podczas demielinizacji i procesach odbudowy mieliny w mysim modelu kuprizonowym. Zbadała także ekspresję EBI2 w komórkach OUN w mózgach osób chorych na SM. W tej pracy wykazała większy stopień demielinizacji oraz wolniejszą (mniej wydajną) odbudowę mieliny po dwóch tygodniach rekonwalescencji u myszy z nokautem EBI2. Dystrybucja receptora EBI2 w komórkach glejowych w blaszkach SM wskazała na zaangażowanie receptora EBI2 w patofizjologii SM. Ponadto, w tej pracy zademonstrowała, że szlaki sygnałowe indukowane receptorem EBI2 odgrywają ważną rolę podczas regeneracji mieliny w modelu kuprizonowym. Kluczowe znaczenie tej pracy polega na wskazaniu, iż EBI2 jest potencjalnym i zupełnie realnym celem terapeutycznym dla terapii zwiększającej bądź indukującej remielinizację w OUN. Do tej pory leki takie nie istnieją, stąd szczególne zainteresowanie urealnieniem leczenia przyczynowego w SM.

W kolejnej pracy **Maria Velasco-Estevez et al., 2022** wykazała, że mechanoreceptor Piezo1 występuje w oligodendrocytach i OPC w ludzkim mózgu i że jego ekspresja ulega zmniejszeniu w istocie białej w mózgach osób zmarłych na SM. Kanał jonowy Piezo1 okazuje się bardzo istotny dla funkcji oligodendrocytów. Wydaje się, że szlak sygnałowy Piezo1 może być dogodnym celem do modulacji farmakologicznej, która skutkuje remielinizacją u chorych na choroby takie jak SM. Tym samym Piezo1 staje się nowym celem terapeutycznym potencjalnie umożliwiającym leczenie przyczynowe chorób demielinizacyjnych.

W pracy **Kutryb-Zajac et al., 2022** badała dystrybucje i aktywności izoenzymów deaminazy adenozykowej 1/2 (ADA1/2) w osoczu i PMR pacjentów z SM, a także *in vitro* w komórkach endotelialnych naczyń włosowatych mózgu, astrocytach i perycytach. Postawiła tezę, że modyfikacja aktywności enzymów w naczyniach krwionośnych może potencjalnie ograniczać infiltrację komórek w przypadku chorób neurozapalnych, takich jak SM. Badania wykazały, że aktywność całkowitej rozpuszczalnej ADA była zwiększona w osoczu pacjentów z SM w porównaniu z osobami zdrowymi, ale poszczególne izoenzymy wykazywały zmiany aktywności w przeciwnych kierunkach. Stosunek ADA1 do ADA2 był wyższy w osoczu pacjentów z SM niż w grupie kontrolnej. W tej pracy po raz pierwszy wykazano zmiany w aktywności izoenzymów

ADA zarówno w osoczu, jak i PMR u chorych na SM. Zwiększony stosunek ADA1 do ADA2 w PMR i osoczu osób chorych na SM może przekładać się na niekorzystny fenotyp wyzwalający mechanizmy prozapalne, w których pośredniczy ADA1 i zmniejszający działanie neuroprotekcyjne i pobudzające wzrost zależne od ADA2. Ponieważ sygnalizacja adenozynowa w neuronach i komórkach glejowych odgrywa istotną rolę w chorobach neurologicznych wpływając, obok neuroprzekaznictwa, również na procesy zapalne i regenerację, modyfikacja ścieżek sygnałowych ADA1/ADA2 stanowi potencjalnie atrakcyjny cel terapeutyczny w leczeniu chorób neurozapalnych takich jak stwardnienie rozsiane.

Całość osiągnięcia przedstawionego przez dr Aleksandrę Rutkowską w jej postępowaniu habilitacyjnym stanowi spójny i intelektualnie konsekwentny ciąg badawczy, którego celem jest określenie nowych, celów terapeutycznych dla potencjalnej terapii przyczynowej stwardnienia rozsianego. Trzeba pamiętać, że dotąd terapia taka ciągle nie jest dostępna - leczenie koncentruje się na leczeniu rzutów choroby, leczeniu objawów oraz podawaniu leków modyfikujących przebieg choroby. Żaden ze stosowanych obecnie sposobów leczenia nie wpływa na zasadniczą patologię leżącą u podstawy SM, czyli nie indukują odbudowy mieliny w OUN. Szczególnym wyzwaniem współczesnej neurologii jest poszukiwanie takich właśnie leków, które potencjalnie mogłyby pomóc prawie 3 milionom chorych na stwardnienie rozsiane na świecie. Tak skuteczne podjęcie ambitnego i aktualnego tematu badawczego przez Kandydatkę oceniam bardzo wysoko i patrzę na Jej dokonania badawcze z wielkim uznaniem.

Sumaryczny IF osiągnięcia naukowego kandydatki wynosi 22,314 (480 MEiN).

Ocena osiągnięcia naukowego i dorobku

Kandydatka pracująca od 7 lat w GUMed, cały wcześniejszy etap swej kariery naukowej spędziła w Trinity College Dublin, stąd przesłanka o prowadzeniu badań w różnych ośrodkach jest spełniona w sposób bezdyskusyjny.

Z innego dorobku naukowego, obok osiągnięcia naukowego zgłoszonego w postępowaniu habilitacyjnym, wymienić można badania prowadzone w trakcie stażu podoktorskiego Kandydatki. Zajmowała się walidacją biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce otępienia. Projekt BiomarkAPD był międzynarodowym przedsięwzięciem, w którym uczestniczyło 52 partnerów z 21 krajów. Wyniki tych badań opublikowała w pracy *Miller, A. M. *, Rutkowska, A. *, Bahl, J. M., Herukka, S. K., Koel-Simmelink, M. J.A., Kruse, N., Mollenhauer, B., Siloaho, M., Skinningsrud, A., Zetterberg, H., Teunissen, C. E., & Lawlor, B. A. (2016). Multicenter immunoassay validation of*

cerebrospinal fluid neurofilament light: a biomarker for neurodegeneration. Bioanalysis, 8(21), 2243–2254. W pracy tej jest pierwszym autorem. W związku z tym posiadanie w swym dorobku większej liczby osiągnięć naukowych jest również spełnione.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, że osiągnięcie naukowe oraz cała aktywność naukowa dr Aleksandry Rutkowskiej w pełni odpowiada wymaganiom postępowania habilitacyjnego, zgodnie z art. 219 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668 z późn. zm.).

Na podstawie jak wyżej przedkładam Radzie Dyscypliny Biotechnologia Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed w Gdańsku wniosek o nadanie dr Aleksandrze Rutkowskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie biotechnologia. Ze względu na szczególnie wysoki poziom prezentowanych wyników wnioskuję o wyróżnienie pracy habilitacyjnej.



Michał Witt

Poznań, 22 grudnia 2023 roku