



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Platforma Badań Translacyjnych w zakresie medycyny regeneracyjnej
dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK, Kierownik

tel.: 48 22 608 65 98
e-mail: asarnowska@imdik.pan.pl

Warszawa, 29.12.2023

Kierownik Platformy Badań Translacyjnych
w zakresie medycyny regeneracyjnej
Dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Ocena dorobku zawodowego oraz osiągnięć naukowych będących przedmiotem habilitacji dr n. med. Aleksandry Rutkowskiej

Przebieg pracy zawodowej kandydatki

Dr A. Rutkowska wykształcenie wyższe zdobyła w Irlandii, broniąc w 2008 r licencjat z wyróżnieniem w dziedzinie psychologii w Dublin Business School, następnie otrzymując tytuł magistra ze specjalizacją w stosowanych metodach badań społecznych w 2010r oraz ze specjalizacją z neuronauki w 2011r nadany przez Trinity College w Dublinie. W 2015 r. p. Aleksandra Rutkowska otrzymała tytuł doktora nadany przez Wydział Medyczny na Trinity College za pracę pt. "Sygnalizacja oraz funkcja EB12 w ośrodkowym układzie nerwowym".

Dr A. Rutkowska od 2009r do 2015r, do czasu obrony doktoratu i powrotu do Polski odbyła liczne staże, w tym, w latach 2014 –2015 pracowała jako Asystent w Katedrze Fizjologii, Dublin Institute of Technology (DIT) w Dublinie oraz odbywała Post-doctoral Fellow na Wydziale Medycznym w Katedrze Gerontologii Medycznej w Trinity College.

Od 2016r, w ramach grantu POLONEZ (NCN) dr A. Rutkowska powróciła do Polski i rozpoczęła pracę jako adiunkt w Katedrze Biochemii Klinicznej, Zakładu Medycyny Laboratoryjnej, Wydziału Lekarskiego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2020r została adiunktem w Katedrze Anatomii, Zakładu Anatomii i Neurobiologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, a od 12.2022 pełni funkcję z-cy kierownika badań w Centrum Chorób Mózgu, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Tematyka badań prowadzonych przez Kandydatkę po uzyskaniu stopnia doktora dotyczyła głównie mechanizmów molekularnych biorących udział w: różnicowaniu progenitorów oligodendrocytów, odbudowie mieliny i procesach chemotaksji, jako potencjalnych, nowych celów terapeutycznych w chorobach demielinizacyjnych. Na uwagę zasługują również poboczne tematy będące w kręgu zainteresowań Kandydatki, w tym walidacja biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce otępień, badania nad patofizjologią bariery krew-mózg, opracowanie ludzkiego trójkomórkowego jej modelu, czy migracja komórek CAR-T oraz przenikanie egzosomów uwalnianych przez komórki CAR-T przez barierę krew-mózg.

Kandydatka prowadziła swoje badania we współpracy z wieloma zespołami badawczymi, zarówno pochodzącymi z macierzystej uczelni, jak i z innych ośrodków, co świadczy o jej wysokich zdolnościach komunikacyjnych, umiejętności nawiązywania współpracy i prowadzenia wspólnych prac badawczych. Jej wysokie kompetencje interpersonalne skutkowały i skutkują licznymi współpracami krajowymi i międzynarodowymi, w tym z grupą prof. Bartosza Karaszewskiego (Klinika Neurologii Dorosłych UCK) oraz prof. Janusza Morysia (Katedry Anatomii i Zakładu

Anatomii i Neurobiologii GUM) reprezentującymi najbliższe habilitantce ośrodki, jak również z badaczami z Irlandii i Szwajcarii (dr Florianem Mullershausenem z Novartis Institutes for Biomedical Research), Japonii (Prof. Tomomi Furihata, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences), czy Hiszpanii (dr Lucia Fernandez, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). Zdolność do nawiązywania i utrzymywania współprac zaowocowała powstaniem konsorcjum międzynarodowego we wniosku projektowym pt. „Dementia and Myelination: Uncovering the Role of Myelination in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer’s and Parkinson’s disease” złożonym w konkursie grantowym sieci Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), w którym dr A. Rutkowska została koordynatorem.

Osiągnięcia naukowe

Osiągnięciem naukowym będącym przedmiotem habilitacji dr Aleksandry Rutkowskiej jest cykl publikacji pt. **"Badanie nowych potencjalnych celów terapeutycznych i ich zastosowanie w procesie odbudowy mielinory oraz terapii stwardnienia rozsianego."** W skład cyklu habilitacyjnego wchodzi cztery oryginalne artykuły naukowe opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

1. Velasco-Estevez M., Koch N., Klejbor I., Laurent S., Dev K.K., Szutowicz A., Sailer A. W., Rutkowska A.* EB12 is temporarily upregulated in MO3.13 oligodendrocytes during maturation and regulates remyelination in the organotypic cerebellar slice model. *Int. J. Mol. Sci.* 2021: vol. 22, nr 9, art. ID 4342, s. 1-15; IF: 6,208; MEiN: 140
2. Klejbor I., Shimshek D. R., Klimaszewska-Łata J., Velasco-Estevez M., Moryś J., Karaszewski B., Szutowicz A., Rutkowska A.* EB12 is expressed in glial cells in multiple sclerosis lesions, and its knock-out modulates remyelination in the cuprizone model. *Eur. J. Neurosci.* 2021: vol. 54, nr 3, s. 1652-1659; IF: 3,698; MEiN: 100
3. Velasco-Estevez M., Koch N., Klejbor I., Caratis F., Rutkowska A.* Mechanoreceptor Piezo1 is downregulated in multiple sclerosis brain and is involved in the maturation and migration of oligodendrocytes in vitro. *Front. Cell. Neurosci.* 2022: vol. 16, art. ID 914985, s. 1-9; IF: 6,147; MEiN: 100
4. Kutryb-Zajac B.*, Kawecka A., Caratis F., Urbanowicz K., Braczko A., Furihata T., Karaszewski B., Smoleński R. T., Rutkowska A.* The impaired distribution of adenosine deaminase isoenzymes in multiple sclerosis plasma and cerebrospinal fluid. *Front. Mol. Neurosci.* 2022: vol. 15, art. ID 998023, s. 1-13; IF: 6,261; MEiN: 140

Prace tworzące cykl habilitacyjny opublikowane były w latach 2021-2022 i stanowią wynik współpracy Kandydatki z kilkoma zespołami naukowymi. Prace opublikowane zostały w rozpoznawalnych, międzynarodowych czasopiśmie naukowych, których współczynnik oddziaływania IF wynosi od : 3,698 do 6,261 (sumaryczny IF ok. 22).

Dr Rutkowska jest autorem korespondencyjnym we wszystkich tworzących cykl pracach. Zgodnie z oświadczeniami współautorów Kandydatka jest autorem „większościowym” i jej udział w powstaniu prac był istotny, co wydaje się uzasadniać wykorzystanie tych publikacji jako „osiągnięcia naukowego” zgłoszonego przez Habilitantkę.

Znaczenie osiągnięcia naukowego

Cykl 2 pierwszych prac przedstawiony przez kandydatkę stanowi spójną koncepcję, w której poszczególne etapy wynikają z poprzednich. Ostatnie dwie prace, pomimo, że dotyczą

szeroko pojętego tematu dotyczącego patofizjologii chorób demienilizacyjnych, odbiegają jednak od głównego nurtu badań. W pracy nr. 1 (Maria Velasco-Estevez et al., 2021) kandydatka przeprowadziła analizę ekspresji oraz funkcji receptora EB12 w progenitorach oligodendrocytów (PDGFR+) i dojrzałych oligodendrocytach (MBP+), a następnie prześledziła jego właściwości chemotaktyczne i rolę w odbudowie mieliny w skrawkach organotypowych mózdzku. Kandydatka potwierdziła obecność receptora EB12 na progenitorach oligodendrocytów, astrocytach oraz komórkach mikrogleju. Receptor EB12 był nieobecny w dojrzałych oligodendrocytach oraz neuronach. Kandydatka wykazała również, że ludzkie oligodendrocyty MO3.13 czasowo zwiększały ekspresję EB12 podczas dojrzewania indukowanego PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate, ang.), a traktowanie tych komórek oksysterolem $7\alpha,25\text{-OHC}$, bądź antagonistą receptora EB12 (NIBR189) hamowało wzrost tymczasowej ekspresji EB12, ale nie blokowało ich dojrzewania. Na podstawie swoich doświadczeń *in vitro* kandydatka stwierdziła, że EB12 może być zaangażowany w dojrzewanie oligodendrocytów, ale nie jest niezbędny do prawidłowego przebiegu mielinizacji. Nieco inny wniosek kandydatka wyciągnęła po przeprowadzeniu doświadczeń w modelu *ex vivo* – organotypowych skrawków mózdzku. W/ tych doświadczeń długotrwałe farmakologiczne blokowanie receptora EB12 poprzez użycie antagonisty (NIBR189) hamowało spontaniczną odbudowę mieliny. Kolejna praca, nr 2, stanowi kontynuację badań dotyczących funkcji receptora EB12, tym razem w modelu kuprizonowym SM *in vivo*. Badania wykazały większy stopień demielinizacji u myszy z wyłączonym genem EB12 po pięciu tygodniach diety zawierającej kuprizon, a także spowolnioną regenerację mieliny po kolejnych dwóch tygodniach na normalnej diecie w okresie rekonwalescencji. Powyższe wyniki wydają się świadczyć o udziale rec. EB12 w procesach demienilizacji, co nie jest do końca jasne, w świetle braku tego receptora na dojrzałych oligodendrocytach. Z drugiej strony wyniki wskazują na udział w/w receptora w oligodendrogeniezie, co jest spójne z wynikami przedstawionymi w pracy nr. 1, ale nie w pełni zrozumiałe w świetle kolejnych wyników, które kandydatka podsumowała stwierdzeniem, że wpływ kuprizonu na liczbę progenitorów oligodendrocytów i ich rekrutację był niewielki.

Trzecia praca z cyklu dotyczy wpływu mechanoreceptorów (w tym wypadku Piezo 1) na procesy mienilizacji i demienilizacji w OUN. Kandydatka wykazała, że mechanoreceptor Piezo1 występuje w oligodendrocytach i OPC w ludzkim mózgu, a jego ekspresja ulega zmniejszeniu w istocie białej w mózgowiach osób zmarłych na SM. Ponadto aktywacja Piezo1 hamowała proliferację i migrację oligodendrocytów, podczas gdy efekt odwrotny, zwiększoną proliferację i migrację zaobserwowano po zastosowaniu blokera w/w receptora - GsMTx4. Reasumując, farmakologiczna modulacja wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych Piezo1 może być potencjalnie wykorzystana jako terapia stymulująca odbudowę mieliny w OUN. Przedstawione przez kandydatkę wyniki są interesujące nie tylko z poznawczego punktu widzenia, ale również klinicznego, jako potencjalna terapia prowadzona równolegle z obecnie stosowanymi immunomodulującymi, wspierając procesy naprawcze.

Praca 4 dotyczy z kolei czynników wpływających na infiltrację komórek zapalnych przez barierę krew mózg i udziału w tych procesach jednostki nerwowo-naczyniowej. Autorzy przeprowadzili analizę dystrybucji i aktywności izoenzymów deaminazy adozynowej 1/2 (ADA1/2) w osoczu i PMR pacjentów z SM, a także *in vitro* w komórkach endotelialnych naczyń włosowatych mózgu (HBMEC), astrocytach (HASTR) i perycytach (HBPC). W pracy 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



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Platforma Badań Translacyjnych w zakresie medycyny regeneracyjnej
dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK, Kierownik

tel.: 48 22 608 65 98
e-mail: asarnowska@imdik.pan.pl

fenotyp wyzwalający mechanizmy prozapalne, w których pośredniczy ADA1 i zmniejszający działanie neuroprotektoryjne i pobudzające wzrost zależne od ADA2. Modyfikacja ścieżek sygnałowych ADA1/ADA2 może stanowić potencjalny cel terapeutyczny do modulacji stanu zapalnego w SM.

Niemniej interesujące wyniki zaprezentowała kandydatka w pozostałych osiągnięciach naukowych. Do wysoko aplikacyjnych należą badania dotyczące znalezienia wczesnego biomarkera wybranych chorób neurodegeneracyjnych, a następnie walidacja metod ich oznaczania nie tylko w PMR, ale także w surowicy. Bardzo obiecujące wydają się również badania dotyczące opracowania modelu 3D bariery krew-mózg.

Oceniając przeprowadzone przez dr Aleksandrę Rutkowską badania należy podkreślić, że poza walorem poznawczym, wykazują one również istotne cechy aplikacyjne.

Podsumowując, wśród wskazanych w autoreferacie osiągnięć naukowych kandydatka przedstawiła cykl powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Wskazane osiągnięcia naukowe: zawarte zarówno w cyklu prac, jak i w pozostałych projektach stanowią znaczący wkład w rozwój wskazanej dyscypliny naukowej.

Omówione powyżej prace przedstawiły potencjalne nowe cele terapeutyczne, które mogą zostać wykorzystane do opracowania terapii w chorobach demienilizacyjnych. Owe cele dla leków to 1) receptor EBI2, 2) kanał jonowy Piezo1 oraz 3) izoenzymy deaminazy adenozy, ADA1 i ADA2.

Dorobek publikacyjny

Wg danych bibliometrycznych, kandydatka jest autorem bądź współautorem 11 prac pełnotekstowych, w tym 5 opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora (w tym 3 prace z pierwszym autorstwem) i 6 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora (w tym 5 oryginalnych z pierwszym autorstwem i 1 pracy przeglądowej) w periodykach naukowych z bazy JCR (wliczając prace tworzące cykl habilitacyjny). Wg danych umieszczonych w autoreferacie kandydatka jest autorem bądź współautorem 15 prac pełnotekstowych, w tym 4 oryginalnych i 1 monografię opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora (w tym 1 praca z pierwszym autorstwem) i 10 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora (w tym 3 oryginalnych z pierwszym autorstwem i 1 pracy przeglądowej). Tzw. sumaryczny IF czasopism, w których opublikowane zostały prace Kandydatki wynosi: 43,695 wg. załączonej analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną GUM (22.03.2023).

Zgodnie z analizą danych dostępnych w Web of Science (Core Collection; dostęp w dniu 22.03.2023) całkowita liczba cytowań prac, których współautorką jest Kandydatka wynosi 274, w tym 251 bez auto-cytowań, natomiast Jej index Hirscha wynosi 9.

Poza publikacjami pełno-tekstowymi Kandydatka jest współautorem 19 doniesień konferencyjnych, z czego w przypadku 9 doniesień Kandydatka jest pierwszym autorem.

Osiągnięcia zawodowe

Nagrody i wyróżnienia. W 2016 Kandydatka otrzymała nominację do nagrody „Pomorskie Sztormy 2016” w kategorii „Młoda Firma Roku” dla startupu Laberis Scientific, którego była pomysłodawczynią oraz główną badaczką. Rok później została Laureatką w konkursie Gdyński



Biznes Plan w kategorii „Innowacyjne rozwiązania i technologie”, natomiast w 2020r otrzymała nominację do Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju 2020 w kategorii: Naukowiec przyszłości. W 2021 Kandydatka otrzymała Nagrodę Specjalną Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikacje: pt. „EBI2 is temporarily upregulated in MO3.13 oligodendrocytes during maturation and regulates remyelination in the organotypic cerebellar slice model”.

Projekty grantowe. Kandydatka była kierownikiem: 3 grantów finansowanych przez NCN (POLONEZ 2, SONATA 18, OPUS 17) oraz 2 projektów: Inkubator GUMed oraz „Młody Twórca Nauki” realizowany w ramach Programu „Inicjatywa Doskonałości-Uczelnia Badawcza”) oraz wykonawcą w 2 projektach międzynarodowych.

Aktywność edytorska. Kandydatka była współredaktorem specjalnego wydania we Frontiers in Dementia oraz Frontiers in Molecular Neuroscience, jest członkiem Rady Redakcyjnej w Archives of Clinical and Biomedical Research, wykonywała recenzje dla 13 międzynarodowych czasopism naukowych.

Udział w towarzystwach naukowych. Kandydatka jest członkiem 8 polskich i międzynarodowych towarzystwach naukowych.

Działalność dydaktyczną w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

Na podkreślenie zasługuje niewątpliwa umiejętność nawiązywania przez Kandydatkę współpracy naukowej oraz inicjowania i włączania się do rozlicznych projektów badawczych (o takiej umiejętności świadczy cały dorobek publikacyjny Kandydatki). Kandydatka była promotorem pomocniczym 3 prac doktorskich, opiekunem merytorycznym 1 pracy magisterskiej oraz pięciokrotnie opiekunem naukowym studentów i stażystów.

Uwaga krytyczna dotycząca sposobu przygotowania Autoreferatu.

W pracy Velasco-Estevez M i wsp. 2022 kandydatka stwierdziła, że jej udział polegał na zaplanowaniu badań, sformułowaniu hipotez, przeprowadzeniu doświadczeń, przygotowaniu manuskryptu, jego edycji i ostatecznej akceptacji. Ten sam udział wykazał pierwszy autor – p. Maria Velasco-Estevez – czy jest to pomyłka redakcyjna? Ta sama sytuacja pojawia się w przypadku pracy p. Kutryb-Zajac B. i wsp. 2022.

W bardzo bogatym dorobku kandydatki, w którym wymienione są liczne staże i współprace międzynarodowe zwraca uwagę pewna dysproporcja dotycząca zarówno ilości doniesień zjazdowych, wykładów, jak i opublikowanych prac. Możliwe, że było to związane z przerwami w pracy i sytuacją rodzinną kandydatki.

Podsumowanie

Habilitantka przedstawiła wszystkie wymagane ustawą dokumenty konieczne do przeprowadzenia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Zwięzły, aczkolwiek w zupełności wyczerpujący autoreferat dostarcza podstawowych informacji z życiorysu naukowego Kandydatki w czasie pracy zawodowej w latach 2008 do chwili obecnej.

Przedstawione w Autoreferacie prace tworzące cykl habilitacyjny zawierają wyniki, które można uznać za oryginalny wkład w rozwój nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie biotechnologia, czyli obszaru wiedzy, w którym specjalizuje się Kandydatka. Poziom aktywności



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Platforma Badań Translacyjnych w zakresie medycyny regeneracyjnej
dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK, Kierownik

tel.: 48 22 608 65 98
e-mail: asarnowska@imdik.pan.pl

naukowej i zawodowej Kandydatki można ocenić jako satysfakcjonujący. W mojej opinii dr Aleksandra Rutkowska po uzyskaniu stopnia doktora wykazała się osiągnięciami i aktywnością naukową spełniającymi warunki określone w art. 16 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki* z dnia 14 marca 2003 (zgodnie z którą toczy się postępowanie). W związku z powyższym wnioskuję o kontynuację postępowania habilitacyjnego Kandydatki.

Dr hab. n.med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
KIEROWNIK



dr hab. n.med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

INSTYTUT MEDYCyny
DOŚWIADCZALNEJ i KLINICZNEJ
im. Mirosława Mossakowskiego
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
02.106 Warszawa, A. Pawińskiego 5

