



UNIwersytet GDAŃSKI

16 MAJ 2013



WYDZIAŁ
BIOLOGII

UNIwersytet GDAŃSKI

Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, 80-308 Gdańsk, ul. Wita Stwosza 59

Prof. UG, dr hab. Anna Herman-Antosiewicz
Wydział Biologii UG
ul. W. Stwosza 59
80-308 Gdańsk
tel: 58 523 6034

Gdańsk, 15.05.2013

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku
pani dr Magdaleny Narajczyk w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego nauk biologicznych w zakresie biologii**

Pani dr Magdalena Narajczyk uzyskała dyplom magistra biologii w czerwcu 2002 roku na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Z tą uczelnią związana jest Jej dalsza kariera naukowa. Pięć lat później otrzymała stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biologii na podstawie obronionej rozprawy doktorskiej pt: „Mechanizm jednokierunkowej i dwukierunkowej inicjacji replikacji DNA w rejonie *oriλ*”, której promotorem był prof. dr hab. G. Węgrzyn. Pani dr Narajczyk początkowo zatrudniona była w Katedrze Biologii Molekularnej, a następnie w Laboratorium Mikroskopii Elektronowej, którego została kierowniczką w 2011 roku. Odbyła szereg szkoleń, w tym za granicą, dotyczących metod mikroskopowych. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się na wykorzystaniu technik mikroskopii elektronowej w badaniach DNA, bakteriofagów i bakterii oraz komórek czy struktur organizmów eukariotycznych.

Opinia o osiągnięciu naukowym

Osiągnięcie naukowe pani dr Narajczyk zatytułowane „Użycie metod mikroskopii elektronowej w analizie biomarkerów lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz” stanowi jednotematyczny zbiór 5 publikacji. Prace zostały opublikowane w latach 2011-12 w czasopismach wyróżnionych na liście Instytutu Informacji Naukowej, a ich łączny IF wynosi 21,938 (150 punktów MNiSW). Dokumentują one użycie

mikroskopii elektronowej w śledzeniu postępów terapii mukopolisacharydoz, rzadkich chorób genetycznych z grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Choroby te są spowodowane brakiem lub obniżeniem ilości enzymów biorących udział w rozkładzie glikozaminoglikanów (GAG), związków obecnych w wielu tkankach ssaczy i pełniących szereg istotnych funkcji. W zależności od tego, który enzym jest upośledzony, wyróżnia się kilkanaście odmian tej choroby. Wszystkie one mają charakter postępowy, bowiem związek, którego komórka nie może rozłożyć akumuluje się w niej stopniowo, prowadząc do jej dysfunkcji i śmierci. Choroby te diagnozowane są stosunkowo późno, gdy ilości nagromadzonych metabolitów wywołują objawy kliniczne, które na dodatek mogą być bardzo zróżnicowane. Sposoby leczenia są ograniczone. Właściwie tylko przeszczep szpiku kostnego na wczesnym etapie choroby może zapewnić jej wyleczenie. Inne sposoby, tzn. dostarczenie brakującego enzymu lub -ostatnio odkryta - metoda obniżania produkcji GAG przez pochodzącą z soi genisteinę, hamują postęp choroby, lecz jej nie eliminują. Wczesne jej wykrycie i włączenie odpowiedniej terapii jest więc kluczowe dla jakości i długości życia pacjentów. Stąd poszukiwanie markerów pozwalających określić stopień zaawansowania choroby i odpowiedzi na leczenie jest niezwykle potrzebne.

Pani dr Narajczyk dokumentuje w swoim osiągnięciu naukowym sposób oceny efektów terapii, w modelu *in vitro* lub *in vivo* (próby kliniczne), przy użyciu metod mikroskopii elektronowej. Związek typów MPS ze strukturą włosów był już wcześniej badany przez zespół prof. Węgrzyna, który dokonał systematycznego porównania struktury włosów u pacjentów z różnymi typami MPS (Malinowska i wsp. *Eur. J. Pediatr.* 2008) oraz dokumentował zmiany podczas terapii enzymatycznej pacjentów z MPS I (Kłoska i wsp. *Am. J. Med. Genet.* 2005). Już w tych pracach sugerowano, że analiza włosów pacjentów z MPS mogłaby być uzupełniającą metodą do szacowania postępu terapii, co ważne - metodą nieinwazyjną. Pani dr Narajczyk zajęła się weryfikacją tego pomysłu, przeprowadzając analizy włosów pacjentów z neurologicznym typem MPS (choroba Sanfilippo), którym podawano genisteinę mogąca przekraczać barierę krew-mózg. Habilitantka nawiązała współpracę z innymi ośrodkami (Uniwersytet Karola w Pradze, Akademickie Centrum Medyczne w Amsterdamie, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie), dzięki czemu dysponowała włosami chorych z Czech (6 osób), Holandii (30 osób) i Polski (35 osób). Rezultatem tych badań są prace opublikowane w *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* (IF 3,577), *Annals of Neurology* (IF 11,089) oraz w *Gene* (IF 2,341). Najważniejsze wnioski wynikające z tych badań są takie, że skuteczność terapii genisteiną pacjentów z MPS III zależy od użytej dawki i czasu traktowania oraz że poprawa parametrów klinicznych koreluje z poprawą struktury włosów. Dla przykładu, pacjenci z Holandii otrzymywali

genisteinę w dawce 10 mg/kg masy/dzień przez 6 lub 12 miesięcy. Choć stężenie GAG moczu i surowicy u pacjentów przyjmujących genisteinę było obniżone w stosunku do tych przyjmujących placebo, nie zauważono znaczącej poprawy w parametrach klinicznych. Co ciekawe, analiza struktury włosów przeprowadzona przez panią dr Narajczyk również nie wskazała istotnych różnic. Z kolei u pacjentów z Czech otrzymujących 10 a następnie 15 mg genisteiny/kg masy/dzień przez 16-22 miesięcy zauważono, że najwyższe dawki powodowały poprawę parametrów klinicznych, czemu towarzyszyła normalizacja struktury włosa. Również poprawa, zarówno parametrów klinicznych jak i struktury włosa, następowała u pacjentów z Polski otrzymujących 15 mg genisteiny/ kg masy/dzień przez rok.

Kolejne analizy postępu terapii przy użyciu technik mikroskopii elektronowej, pani dr Narajczyk wykonała, badając ultrastrukturę komórek pochodzących od pacjentów z różnymi typami MPS, które poddano terapiom eksperymentalnym. W pracy opublikowanej w *Journal of Translational Medicine* (IF 3,47) komórki pochodzące od pacjentów z MPS III traktowane były syntetycznymi pochodnymi genisteiny i analiza struktur lizosomów ze złogami GAG w mikroskopie elektronowym pozwoliła oszacować efektywność tych pochodnych w hamowaniu spichrzania. Z kolei na komórkach pochodzących od pacjentów z MPS I testowano zupełnie nowe podejście, tj. połączenie enzymatycznej terapii zastępczej z terapią redukcji substratu. Pani dr Narajczyk analizowała strukturę i liczbę lizosomów, co pozwoliło na stwierdzenie, że terapia łączona skutecznie obniża liczbę zniekształconych przez GAG lizosomów, przy czym zastosowano o połowę mniej enzymu niż w monoterapii (*Acta Biochimica Polonica*, IF 1,491). Z prac tych wynika, że w fazie badań przedklinicznych analiza struktur lizosomów może być niezwykle pomocna w ocenie efektywności terapii.

W trzech publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pani dr Narajczyk jest autorem korespondującym (jest na pierwszej lub ostatniej pozycji), w jednej z nich jest drugim i w jednej – trzecim autorem. Oświadczenia współautorów wskazują na znaczący wkład Habilitantki w powstanie tych prac, zarówno w fazie eksperymentalnej, jak i na etapie przygotowania manuskryptu.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe pani dr Narajczyk dokumentuje jeszcze jeden sposób oceny postępu choroby i efektów terapii, tzn. przy użyciu metod mikroskopii elektronowej, transmisyjnej i skaningowej, co stanowi istotny wkład w zrozumienie natury choroby oraz skuteczności jej leczenia za pomocą genisteiny, jej syntetycznych pochodnych oraz terapii łączonych. W moim przekonaniu, spełnia ono wymagania do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. z późn. zm. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Opinia o dorobku naukowym

Pozostały dorobek naukowy pani dr Narajczyk to 10 publikacji (w tym trzy prace przeglądowe). Wszystkie opublikowane zostały w latach 2007-2012 w czasopismach o współczynniku wpływu od 1.33 (*Current Microbiology*) do 3,989 (*Biochemical Society Transactions*). Są to prace zespołowe poświęcone 2 głównym nurtom badawczym: charakterystyce wirusów bakteryjnych, w tym mechanizmom replikacji DNA bakteriofagów i plazmidów od nich pochodzących (4 prace) oraz terapiom mukopolisacharydoz, dziedzicznych chorób metabolicznych człowieka (6 prac). Ich uzupełnieniem jest 16 doniesień prezentowanych na zjazdach ogólnopolskich i międzynarodowych, których Habilitantka jest współautorką.

W większości z tych prac udział pani dr Narajczyk polegał na planowaniu i wykonaniu doświadczeń i analiz z udziałem mikroskopii elektronowej. Należy tu zwrócić uwagę, że Habilitantka jest właściwie od początku swojej kariery naukowej związana z pracownią mikroskopii elektronowej, która siłą rzeczy pełni funkcje wspierające badania innych jednostek wydziału. Stąd pewnie wynika specjalizacja metodyczna Habilitantki. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że pani dr Narajczyk współpracuje efektywnie z zespołami badawczymi zarówno swojego wydziału, jak i innych uczelni, w tym uczelni zagranicznych, realizując różne tematycznie projekty. Była lub jest wykonawcą 7 grantów krajowych. Trochę szkoda, że Habilitantka nie pokusiła się o swój projekt badawczy i jego finansowanie.

Łączna liczba cytowań prac, których pani dr Narajczyk jest współautorką, według bazy Web of Science wynosi 88, przy czym prac niezwiązanych z tematyką doktoratu - 80. Są to z kolei publikacje z ostatnich 5 lat, więc jak na tak krótki czas obiegu, ich rozpoznawalność w środowisku naukowym jest bardzo dobra. Parametry te również świadczą o istotnej aktywności naukowej po otrzymaniu stopnia doktora.

Podsumowując, stwierdzam iż dorobek naukowy Pani dr Narajczyk, mimo wąskiej specjalizacji metodycznej Habilitantki, odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych.

Opinia o dorobku dydaktycznym i organizacyjnym

Pani dr Narajczyk bierze aktywny udział w edukacji młodzieży. Prowadziła wielokrotnie ćwiczenia z *Technik mikroskopowych* dla studentów kierunków Przyroda oraz Biotechnologia, a także sprawowała opiekę nad 2 magistrantami w Katedrze Biologii Molekularnej. Nawet będąc na etacie naukowym, chętnie dzieli się swoją wiedzą, np. poprzez

organizację warsztatów i pokazów w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki i innych przedsięwzięć popularnonaukowych Wydziału Biologii.

Jeśli chodzi o aktywność organizacyjną, to pani dr Narajczyk była członkiem komitetu organizacyjnego Polskiego Kongresu Genetyki, który miał miejsce w Gdańsku w 2004 r. Kiedy w 2011 zostało powołane Laboratorium Mikroskopii Elektronowej jako samodzielna jednostka Wydziału Biologii, pani dr Narajczyk powierzona została funkcja kierownika. Co prawda jest to zbyt krótki czas na podsumowanie dotyczące funkcjonowania tej jednostki, ale warto wspomnieć, że w tym okresie Habilitantka nadzorowała już trudną logistycznie przeprowadzkę tego laboratorium, a następnie akomodacją w nowym budynku Wydziału Biologii.

Wniosek końcowy

Uważam, że osiągnięcia naukowe i pozostały dorobek naukowy spełniają warunki określone w art.16 i 17 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. (z późniejszymi zmianami) o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i uzasadniają nadanie pani dr Magdalenie Narajczyk stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w zakresie biologii. Umiejętność organizowania warsztatu pracy, współpracy z innymi zespołami podczas realizacji projektów badawczych oraz publikowanie wyników badań świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki.

Prof. Klemen - Ambroziak