



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 09.06.2021 r.

Sz. Pani
Prof. dr hab. Małgorzata Filip
Dyrektor
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk
ul. Smętna 12
31-343 Kraków

Szanowna Pani Dyrektor,

W załączeniu przesyłam ocenę całokształtu dorobku i osiągnięcia naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel, adiunkta w Zakładzie Farmakologii Bólu, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, przygotowanej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Opracowanie tej recenzji było dla mnie dużą przyjemnością – gratuluję młodego, zdolnego i ambitnego Pracownika.

Z wyrazami szacunku

Anna Wiela-Hojeńska



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław, 07.06.2021 r.

OCENA

**całokształtu dorobku i osiągnięcia naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej
Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel,
adiunkta w Zakładzie Farmakologii Bólu,
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie,
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

1. Dane o Habilitantce

Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel jest absolwentką Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, który ukończyła w 2009 r., uzyskując tytuł zawodowy magistra biologii. Pracę magisterską pt. „Porównanie dwóch modeli bólu neuropatycznego – mechanicznego uszkodzenia nerwu kulszowego (model CCI) oraz neuropatii cukrzycowej (model STZ)” wykonała w Zakładzie Farmakologii Bólu w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie pod opieką Pani prof. dr hab. Barbary Przewłockiej, gdzie w latach 2008-2009 pracowała jako laborant. W roku 2009 podjęła studia doktoranckie w Zakładzie Farmakologii Bólu w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, które ukończyła w 2013 r., obroną pracy doktorskiej pt. „Zmiany czynników neuroimmunologicznych w bólu neuropatycznym – analgetyczny mechanizm działania minocykliny”, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej z wyróżnieniem, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Promotorem pracy doktorskiej była Pani prof. dr hab. Joanna Mika.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje: 46 pełnotekstowe prace oryginalne w czasopiśmie posiadających współczynnik wpływu (IF) (41 po doktoracie, IF 135,306), 16

prac poglądowych o IF 10,909 (10 po doktoracie, IF 3,895), ponadto 111 streszczeń komunikatów zamieszczonych w materiałach pokonferencyjnych – 43 ze zjazdów międzynarodowych, 68 ze zjazdów krajowych (71 po doktoracie) oraz 6 wykładów naukowych (5 po doktoracie). Przed doktoratem Kandydatka była pierwszym autorem dwóch prac poglądowych w czasopiśmie bez współczynnika wpływu. Po doktoracie była pierwszym autorem 10 prac oryginalnych i 1 poglądowej w czasopiśmie posiadających IF oraz 2 prac poglądowych w czasopiśmie nie posiadających IF.

Za dorobek naukowy Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel uzyskała łącznie 1894 punktów MNiSW (przed doktoratem 229, po doktoracie 1665). Sumaryczny współczynnik wpływu dorobku naukowego, potwierdzony przez Centrum Informacji Naukowej, Biblioteki i Archiwum Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, wynosi 163 (przed doktoratem 23,799, po doktoracie 139,201). Liczba prac w czasopiśmie z IF to 48. Liczba cytowań prac Habilitantki według bazy Web of Science z dn. 20.10.2020 r. (bez autocytowań) wynosi 1120. Indeks Hirscha 23. Analiza przedstawionych danych bibliometrycznych wskazuje na dynamiczny rozwój naukowy Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel po uzyskaniu stopnia doktora.

Do osiągnięć naukowych Kandydatki, jak wskazano w autoreferacie, należało: wykazanie przeciwbólowego i neuroprotektoryjnego mechanizmu działania minocykliny w neuropatii (8 prac opublikowanych w latach 2009-2014, z pierwszym autorstwem 4), określenie roli czynników immunologicznych w modelu neuropatii cukrzycowej (STZ) (4 prace opublikowane w latach 2013-2018, z pierwszym autorstwem 1), wskazanie roli toksyny botulinowej typu A (BoNT/A) w mechanizmach modulacji bólu (4 prace opublikowane w latach 2011-2018, z pierwszym autorstwem 1), wykazanie ważnej roli ścieżki kinureninowej w bólu neuropatycznym (4 prace opublikowane w latach 2018-2019, z pierwszym autorstwem 4), a także znaczenia chemokin w bólu neuropatycznym (9 prac opublikowanych w latach 2016-2019, z pierwszym autorstwem 2), przedstawienie molekularnych i farmakologicznych dowodów na istotne znaczenie czynników immunologicznych w modelach bólu neuropatycznego o różnej etiologii (CCI oraz STZ) (15 prac opublikowanych w latach 2013-2018, z pierwszym autorstwem 3), wykazanie jak modulacja czynników neuroimmunologicznych wpływa na efektywność leków przeciwbólowych stosowanych w klinice (6 prac opublikowanych w latach 2013-2016, z pierwszym autorstwem 0), wyjaśnienie znaczenia aktywacji mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych w bólu neuropatycznym (2 prace opublikowane w latach 2015-2016, z pierwszym autorstwem 0) oraz roli gleju w skuteczności leków

przeciwdepresyjnych w bólu neuropatycznym (3 prace opublikowane w latach 2013-2015, z pierwszym autorstwem 0).

Na podkreślenie zasługuje podejmowanie przez Panią dr Ewelinę Rojewską-Mendel współpracy ze specjalistami z różnych dziedzin w celu rozwiązywania problemów badawczych oraz dzielenia się swoją wiedzą i doświadczeniem. Habilitantka współpracowała z licznymi placówkami naukowymi m.in. z włoskim Instytutem Biologii Komórkowej i Neurobiologii w Rzymie; węgierskim Instytutem Biochemii, Centrum Badań Biologicznych Węgierskiej Akademii Nauk, w Szeged; Zakładem Chemii Organicznej Wydziału Chemii i Nauk Bioinżynieryjnych, Uniwersytetu Vrije w Brukseli, ponadto Centrum Urazowym Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum w Krakowie; czy Zakładem Biochemii Mózgu, Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. Zawsze w wyniku takiego współdziałania powstawały publikacje naukowe.

Charakteryzując dorobek naukowy Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel należy wspomnieć, iż był on tworzony w ramach realizacji 10 projektów badawczych Narodowego Centrum Nauki oraz 1 realizowanego przez konsorcjum naukowe złożone z firmy Celon Pharma S.A. oraz Instytutu Farmakologii PAN. Kandydatka jest/była zaangażowana w ich realizację jako kierownik (1), współwykonawca (10) i adiunkt (1). W następstwie powstało 63 prace naukowe.

W uznaniu zasług Habilitantki, uhonorowano ją przyznaniem 5 stypendiów, w tym 2 na sfinansowanie uczestnictwa w konferencjach, 1 – w szkole dla młodych naukowców, 1 przyznane przez Węgierską Akademię Nauk na pobyt naukowy w Zakładzie Neurobiologii Instytutu Biochemii Węgierskiej Akademii Nauk w Szeged oraz 1 przyznane na rok przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej START 2015 dla wybitnych młodych uczonych na początku kariery naukowej posiadających udokumentowane osiągnięcia w swojej dziedzinie badań. Ponadto, Kandydatka otrzymała nagrodę przyznaną pracownikom Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie za poziom prac naukowych (QUALITAS) oraz za liczbę publikacji (QUANTITAS).

W mojej opinii dorobek naukowy Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel jest spójny tematycznie, oryginalny, wartościowy zarówno pod względem praktycznym, jak i poznawczym.

3. Ocena osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

Cykl publikacji Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel przedłożony jako znaczące osiągnięcie naukowe pod wspólnym tytułem „Wykazanie nowych punktów uchwytu dla farmakoterapii skojarzonej bólu neuropatycznego opartej na modulacji układu immunologicznego i szlaku kinureninowego”, będący podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się z dziewięciu tematycznie powiązanych prac (8 oryginalnych i 1 pogładowej), opublikowanych w latach 2015-2019. Ukazały się one w takich czasopismach, jak: PLoS One (2015), European Journal of Pharmacology (2016), Neuropharmacology (2016), Toxins (2018), Neuroscience (2018), Frontiers in Immunology (2018), European Journal of Pharmacology (2018), Frontiers in Pharmacology (2018) oraz Pharmacological Reports (2019). Ich wskaźnik oddziaływania wynosi 32,589, punktacja MNiSW – 345, liczba cytowań 127. W 8 pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Kandydatka określiła swój udział autorski w każdej publikacji. Wahał się on od 50 do 70% i obejmował: zdobycie funduszy na przeprowadzenie badań, ich zaplanowanie i wykonanie, analizę statystyczną wyników, napisanie manuskryptu oraz przygotowanie rycin. Współautorzy publikacji będących przedmiotem dzieła habilitacyjnego potwierdzili istotny wkład Habilitantki w ich powstanie. Należy podkreślić, iż badania, których wyniki zamieszczono we wspomnianych wyżej publikacjach zostały zrealizowane w ramach grantów Narodowego Centrum Nauki – SONATA (2015/17/D/NZ4/02284, OPUS (2016/21/B/NZ4/00128), Harmonia (2013/10/M/NZ4/00261), PRELUDIUM (2012/05/N/NZ4), MAESTRO (2012/06/A/NZ4/00028), OPUS (2011/03/B/NZ4/00042) oraz działalności statutowej.

W swoim autoreferacie Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel omówiła wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe. Przedstawiła stan dotychczasowej wiedzy, genezę prac, cele badawcze, uzyskane wyniki oraz ich znaczenie. Wybór tematu przewodniego dzieła uważam za bardzo istotny, gdyż pomimo postępu medycyny leczenie bólu neuropatycznego nadal pozostaje wyzwaniem, jest trudne, wymaga zazwyczaj stosowania złożonej farmakoterapii oraz podawania leków w dużych dawkach, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia ich niepożądanych działań, w tym niepożądanych interakcji lekowych. Pierwsze dwie prace włączone do cyklu habilitacyjnego dotyczą znaczenia toksyny botulinowej typu A w bólu neuropatycznym. Habilitantka już w trakcie wykonywania pracy doktorskiej podjęła obserwacje związane z próbą wyjaśnienia mechanizmu działania toksyny botulinowej typu A w bólu

neuropatycznym. Kontynuowała je w ramach stypendium START. Wyniki Jej badań po raz pierwszy wykazały przeciwbólowe działanie BoNT/A podobne do minocykliny, oparte na hamowaniu aktywacji mikrogleju/makrofagów oraz przywróceniu zaburzonej w bólu neuropatycznym równowagi między czynnikami pro- i przeciwbólowymi [1]. Ich uzupełnieniem był dokonany przez Kandydatkę przegląd piśmiennictwa, którego wyniki zamieściła w pracy poglądowej, w zakresie znaczenia toksyny botulinowej w bólu, uwzględniający jej rolę w interakcjach neuronalno-glejujących, mechanizmy działania w bólu neuropatycznym oraz miejsce komórek glejujących w tym procesie [2]. Trzeba podkreślić, iż są to pierwsze doniesienia dotyczące wpływu toksyny botulinowej na funkcje motoryczne, aktywność eksploracyjną oraz procesy nocycypleji u zdrowych, jak i chorych zwierząt, u których nastąpiło uszkodzenie nerwu kulszowego. Kandydatka zajęła się również rolą endogennych układów opioidowych w bólu neuropatycznym. Wykazała m.in. zmniejszenie wiązania receptora DOP do liganda po przeciwnej stronie niż uszkodzenie we wzgórzu, co może stanowić przyczynę osłabionej skuteczności leków analgetycznych w bólu neuropatycznym [3]. Stwierdziła ponadto istotne działanie przeciwbólowe dla hamowania ścieżek MAPK po podaniu selektywnego inhibitora kinaz MAP-PD98059, z towarzyszącym wzrostem skuteczności opioidów – morfiny i buprenorfiny. Blokada szlaków MAPKK może stanowić nowy punkt uchwytu w poszukiwaniu skutecznej terapii bólu [4]. Obserwacje Habilitantki dotyczące zmniejszania nadwrażliwości na bodźce bólowe po podaniu antagonisty CCR1-J113863, który dodatkowo nasila analgetyczne właściwości morfiny może mieć istotne znaczenie w leczeniu neuropatii cukrzycowej [5]. Cykl habilitacyjny kończą cztery prace poświęcone roli szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na enzym Kmo jako nowy cel farmakologiczny w leczeniu neuropatii. Zastosowanie inhibitorów enzymów Ido2 (1-MT) i Kmo (UPF648) zmniejsza objawy bólu a jednocześnie nasila działanie morfiny. W opinii Kandydatki również białko GPR35 może stanowić punkt uchwytu dla poszukiwań skutecznej terapii. Z nim związany jest rozwój bólu neuropatycznego po podaniu podpajęczynówkowym chemokiny CXCL17. Jest on odwracalny po zastosowaniu agonistów GPR35, w obserwacjach Autorki kwasu kinureninowego oraz zaprinastu. Udowodniła ona, że wymienione substancje nie tylko zmniejszają nadwrażliwość na bodźce bólowe, ale również zwiększają skuteczność morfiny [6-9].

Na podstawie analizy przedstawionych do oceny publikacji stwierdzam, że Habilitantka przeprowadziła konsekwentnie zaplanowany cykl badań, których znaczenie

zostało potwierdzone pozytywnymi recenzjami, umożliwiającymi publikację wyników w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Stanowią one kontynuację wyraźnie ukierunkowanych zainteresowań naukowych i głównego kierunku badawczego realizowanego przez Kandydatkę jeszcze przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora. Świadczą o dużej wiedzy, pracowitości, dociekliwości i pasji badawczej Autorki.

Wyrażam uznanie dla Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel, której publikacje wchodzące w zakres osiągnięcia naukowego, charakteryzują się niezaprzeczalnymi wartościami aplikacyjnymi i poznawczymi, wzbogacającymi wiedzę z wielu dziedzin m.in. farmakologii, immunologii, neurotoksykologii, chemii leków, czy farmakoterapii bólu. Ich wyniki mogą mieć kluczowe znaczenie przy projektowaniu nowych leków analgetycznych. Opanowanie warsztatu badawczego, przemyślany sposób prowadzenia badań, stawianie hipotez istotnych dla praktyki, świadczą o dojrzałości naukowej Habilitantki i rzetelnym przygotowaniu do samodzielnej pracy twórczej.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dorobek dydaktyczny i organizacyjny Pani dr Eweliny Rojewskiej-Mendel oceniam pozytywnie. Habilitantka wielokrotnie sprawowała opiekę naukową nad osobami, które odbywały praktyki, jak i przygotowywały prace magisterskie w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Była też członkiem komitetu organizacyjnego i naukowego dwóch konferencji, uczestniczyła w przygotowaniu dwóch Szkół Zimowych organizowanych przez IF PAN w Krakowie. Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badania Bólu.

Podsumowanie

Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel jest doświadczonym pracownikiem naukowym. Jej dorobek naukowy jest udokumentowany oryginalnymi publikacjami zamieszczonymi w czasopismach recenzowanych o szerokim zasięgu. W rozwoju naukowym Habilitantki zwraca uwagę wyraźny i konsekwentny kierunek badawczy, łączący z powodzeniem elementy nauk podstawowych, eksperymentu i praktycznych zastosowań klinicznych. Kandydatka charakteryzuje się przy tym samodzielną inwencją twórczą oraz umiejętnością współpracy z interdyscyplinarnymi zespołami badawczymi.

Stwierdzam, że Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, a zarówno dobrze udokumentowany,

oryginalny dorobek naukowy, jak i publikacje wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego, doświadczenie w pracy dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki spełniają wszystkie warunki, określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, uprawniające do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Reasumując, wyrażam całkowite poparcie dla wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pani dr Ewelinie Rojewskiej-Mendel i rekomenduję o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Anna Wiela-Hojewska