

OCENA

całości kształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr nauk biologicznych Eweliny Rojewskiej-Mendel oraz jej publikacji stanowiących podstawę habilitacji na temat „Wykazanie nowych punktów uchwytu dla farmakoterapii skojarzonej bólu neuropatycznego opartej na modulacji układu immunologicznego i szlaku kinureninowego”.

I. Przebieg kariery zawodowej.

Pani dr Ewelina Rojewska-Mendel studiowała biologię na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pracę magisterską pt. „Porównanie dwóch modeli bólu neuropatycznego – mechanicznego uszkodzenia nerwu kulszowego (model CCI) oraz neuropatii cukrzycowej (model STZ)” wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Przewłockiej w Zakładzie Farmakologii Bólu Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, uzyskując w 2009 roku tytuł magistra biologii. Z tą jednostką naukową związała swoje dalsze losy, zarówno w zakresie tematyki badawczej jak i dalszego rozwoju naukowego, tam również obecnie pracuje. Po uzyskaniu dyplomu magistra podjęła studia doktoranckie w latach 2009-2013, zakończone uzyskaniem stopnia doktora nauk biologicznych w 2013 roku. Promotorem jej wyróżnionej pracy doktorskiej pt. „Zmiany czynników neuroimmunologicznych w bólu neuropatycznym – analgetyczny mechanizm działania minocykliny” była pani prof. dr hab. Joanna Mika. Od 2013 roku dr Ewelina Rojewska-Mendel kontynuuje pracę naukową w ramach zatrudnienia w różnych grantach finansowych głównie przez Narodowe Centrum Nauki (NCN).

II. Ocena dorobku naukowego

Na podstawie materiałów przygotowanych przez habilitantkę, całkowity dorobek naukowy dr Eweliny Rojewskiej-Mendel obejmuje współautorstwo łącznie 62 prac, w tym 46 prac oryginalnych i 16 przeglądowych, które zostały opublikowane w większości w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym posiadających wysoki współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF). Przed doktoratem habilitantka była współautorem 5 prac oryginalnych oraz 6 poglądowych i innych, o łącznym IF = 23,799 i punktach MNiSW 229. Wśród prac po doktoracie, habilitantka jest pierwszym autorem w 13 publikacjach, w tym w 10 oryginalnych. Ponadto w jej dorobku znajdujemy 111 streszczeń komunikatów przedstawionych w trakcie krajowych (68) i międzynarodowych zjazdów naukowych (43). Dr Ewelina Rojewska-Mendel prezentowała wyniki badań na 27 konferencjach, w tym 6 w formie komunikatów ustnych (1 zagranicą w Sienie w 2008 r.). W ujęciu parametrycznym, skumulowany *Impact Factor* dla opublikowanych prac wynosi 163,0 co przekłada się na liczbę 1894 pkt. MNiSW. Według bazy *Web of Science*, liczba cytowań publikacji habilitantki wynosi 1458, bez autocytowań 1120, zaś współczynnik *Hirscha* = 23. Należy zauważyć, że ilościowy dorobek habilitantki jest imponujący. Również współczynnik *Hirscha* i ilość cytowań świadczą o dużej rozpoznawalności prac, współautorstwa dr Eweliny Rojewskiej-Mendel.

Powyższe dane wskazują, że pod względem formalnym dorobek naukowy dr Eweliny Rojewskiej-Mendel spełnia wymagania ustawy o tytule i stopniach naukowych.

II a. Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Z dorobku naukowego po doktoracie dr Ewelina Rojewska-Mendel wydzieliła 9 prac do habilitacji, stanowiących osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Wykazanie nowych punktów uchwytu dla farmakoterapii skojarzonej bólu neuropatycznego opartej na modulacji układu immunologicznego i szlaku kinureninowego*”. Zostało ono przedstawione w *Autoreferacie* w formie komentarza do monotematycznego cyklu 8 prac oryginalnych i jednej przeglądowej, opublikowanych w okresie pięciu lat (2015-2019) w czasopiśmie o światowym zasięgu, takich jak: *European Journal of Pharmacology, Toxins, Neuroscience, PLoS One, Frontiers in Immunology, Neuropharmacology, Frontiers in Pharmacology, Pharmacological Reports*, o wysokim, łącznym IF = 32,589 oraz liczbie punktów MNiSW = 345.

W ośmiu pracach dr Rojewska-Mendel jest pierwszym autorem a swój udział w tych pracach ocenia w granicach 50–70%. W publikacji (1) habilitantka niezbyt fortunnie napisała, że „*Autorzy w równym stopniu byli zaangażowani w przygotowanie tej publikacji.*” Biorąc pod uwagę 6 autorów tej pracy, trudno wyjaśnić szacowany 60% udział habilitantki. W pracach 1, 3-5 widać wkład habilitantki w prace doświadczalne, analizę wyników i udział w pisaniu manuskryptów. Ponieważ prace te były realizowane w ramach 9 grantów innych osób, dr Ewelina Rojewska-Mendel pełniła rolę głównego wykonawcy. W pracach 6-9 widać natomiast jej dominującą rolę jako pomysłodawcy, wykonawcy i redaktora tych prac. W żadnej pracy nie jest jednak autorem korespondencyjnym, nawet tych ostatnich wykonanych w oparciu o realizowany grant, którym kierowała.

Są to prace z zakresu farmakologii bólu, głównie dotyczące badania endogennych czynników regulujących stany bólu neuropatycznego oraz skupiające się na uwzględnieniu interakcji neuroimmunologicznych.

W pracy (1) badano efekty toksyny botulinowej typu A w zwierzęcym modelu bólu neuropatycznego, którym było podwiązanie nerwu kulszowego. Wykazano, że podanie toksyny botulinowej A nie wpływa na funkcje motoryczne i aktywność eksploracyjną zarówno u zwierząt zdrowych jak i po uszkodzeniu nerwu kulszowego. Natomiast ma właściwości przeciwbólne, wpływając hamująco na aktywację komórek mikrogleju/makrofagów oraz regulując równowagę pomiędzy czynnikami (cytokinami) pro- i przeciwbólowymi. Ponadto wykazano, że łączne podanie toksyny botulinowej A i minocykliny nasila jej efekty przeciwbólne. Uzupełnieniem tej tematyki jest praca przeglądowa (2) dotycząca roli toksyny botulinowej A w bólu neuropatycznym.

Prace (3–5) koncentrowały się na pogłębionych badaniach roli endogennych systemów opioidowych w bólu neuropatycznym. W pracy 3 wykonane testy na myszach a następnie badania biochemiczne z zastosowaniem metody wiązania agonisty GTP γ S do receptorów wykazały spadek wiązania GTP γ S, czyli słabszą reakcję receptorów opioidowych typu μ , δ i κ w modelu bólu neuropatycznego, co może być przyczyną słabszego działania

leków opioidowych w neuropatii.

Badania wykonane na szczurzym modelu bólu neuropatycznego i opisane w pracy 4 wykazały istotną rolę związku PD98059 tj. inhibitora kinazy MEK1/2 w hamowaniu objawów bólu neuropatycznego oraz nasileniu działania przeciwbólowego morfiny i buprenorfiny. Wyniki analiz biochemicznych wskazały na znaczenie hamowania wewnątrzkomórkowego szlaku wybranych kinaz (MAPK) w bólu neuropatycznym, co może być punktem uchwytu do poszukiwania nowej terapii.

Natomiast w pracy 5 stosując myszy model neuropatii cukrzycowej, analizę biochemiczną i immunohistochemiczną wykazano rolę dwóch chemokin z rodziny MIP-1 (CCL3 i CCL9) i ich receptorów (CCR1 i CCR5) w bólu neuropatycznym. Wyniki badań wskazują, że neutralizujące przeciwciała chemokin CCL3 i CCL9 są modulatorami w neuropatii cukrzycowej oraz nasilają właściwości przeciwbólowe morfiny. Ponadto wykazano, że podanie związku J113863 tj. antagonisty receptorów CCR1 wpływa korzystnie na nadwrażliwość na bodźce bólowe i nasila działanie przeciwbólowe morfiny. Dane te pozwalają określić wspomniane wyżej przeciwciała neutralizujące chemokin oraz związek J113863 jako wartościowe narzędzia farmakologiczne w badaniu procesów występujących w bólu neuropatycznym.

Kolejne 4 prace habilitantki (6-9) prezentują badania potwierdzające rolę szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym. Wykorzystując stosowany wcześniej model bólu i metodykę badań, poprzez zastosowanie związków o symbolach Ro61-6048 i JM6 o właściwościach inhibitorów enzymu 3-monooksygenazy kinureninowej (KMO) wykazano ich korzystne działanie polegające na zmniejszeniu objawów bólu oraz nasilenie działania morfiny. Dalsze prace z zastosowaniem innych inhibitorów (związki 1-MT i UPF648) enzymów (2,3-dioksygenazy indolowej i 3-monooksygenazy kinureninowej) pokazały ich korzystny wpływ hamujący na drogę neurotoksyčzną szlaku kinureninowego, co może mieć znaczenie w ich właściwościach neuroprotektoryjnych. Ponadto zastosowanie w badaniach agonistów receptora GPR35 tj. kwasu kinureninowego oraz zaprinastu wykazało ich skuteczność w zmniejszaniu nadwrażliwości na bodźce bólowe oraz nasilenie działania analgetycznego morfiny u myszy.

Podsumowując, badania wykonane w ramach osiągnięcia habilitacyjnego są rozwinięciem prowadzonych wcześniej prac z zakresu różnych aspektów farmakologii bólu neuropatycznego. Ocena omówionych powyżej osiągnięć naukowych dr Eweliny Rojewskiej-Mendel jest zatem jednoznacznie pozytywna, zaplanowane i wykonane badania reprezentują bardzo wysoki poziom naukowy. Uzyskane wyniki znacznie rozszerzyły wiedzę o mechanizmach bólu neuropatycznego jak również wskazały nowe możliwości poszukiwania skutecznej strategii jego leczenia.

Z punktu widzenia oceny umiejętności samodzielnych działań i kierowania badaniami na szczególnie podkreślenie zasługują prace dotyczące badania szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym. Habilitantka realizowała je od 2016 w ramach uzyskanego w konkursie NCN grantu SONATA.

II b. Ocena merytoryczna dorobku naukowego nie wchodzącego do habilitacji

Pani dr Rojewska-Mendel od początku swojej pracy naukowej w zespole Zakładu Farmakologii Bólu Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, uczestniczyła jako wykonawca w pracach podejmujących zagadnienia z zakresu mechanizmów procesów bólowych. Były one realizowane w ramach 11 projektów badawczych finansowanych głównie przez NCN (Maestro, Opus, Preludium). Od czasu włączenia jej do zespołu, najpierw w formie wolontariatu, potem zdobywając stopnie naukowe nabyła wiele umiejętności w wykonywaniu eksperymentów na zwierzętach, badań biochemicznych i analizy statystycznej uzyskanych wyników. Ma niewątpliwie bardzo duże doświadczenie w zakresie posługiwania się zarówno eksperymentami behawioralnymi u zwierząt laboratoryjnych i biochemicznymi oraz dużą wiedzę w zakresie mechanizmów bólowych. Dzięki temu uczestniczyła w bardzo wielu pracach zespołu, który należy do wiodących grup badawczych w zakresie farmakologii bólu.

Stąd obszerna tematyka zagadnień badawczych niewchodzących w osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji dr Rojewskiej-Mendel. Można tutaj tylko skrótowo wymienić prace pokazujące przeciwbólowy i neuroprotektoryjny mechanizm działania minocykliny w bólu neuropatycznym. Prace określające znaczenie czynników immunologicznych w modelu neuropatii cukrzycowej, pokazanie roli toksyny botulinowej A w mechanizmach modulacji bólu, wykazanie znaczenia ścieżki kinureninowej i chemokin w bólu neuropatycznym, roli czynników immunologicznych w różnych modelach bólu neuropatycznego. Ponadto wykazanie wpływu modulacji czynników neuroimmunologicznych na skuteczność leków przeciwbólowych stosowanych w praktyce klinicznej, pokazanie roli aktywacji mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych w bólu neuropatycznym oraz roli gleju w efektywności leków przeciwdepresyjnych w bólu neuropatycznym. Jak widać wszystkie te prace skupiają się na badaniu mechanizmów związanych z bólem neuropatycznym.

Możliwość uczestnictwa w realizacji prestiżowych grantów, świadczą o jej znakomitym doświadczeniu, specjalistycznej wiedzy i pracowitości. Efektem tego jest bardzo obszerny dorobek publikacyjny dr Rojewskiej-Mendel.

III. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pozytywnie także należy ocenić działalność dr Rojewskiej-Mendel na polu dydaktycznym i organizacyjnym. W trakcie pracy w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie sprawowała opiekę naukową nad kilkoma osobami odbywającymi praktyki oraz prace magisterskie. Habilitantka wymienia tu 4 osoby, które wprowadziła w metody badawcze stosowane w Zakładzie Farmakologii Bólu, umiejętność wykonywania różnych testów behawioralnych, analizy i opracowywania wyników.

W zakresie prac organizacyjnych zaangażowanie dr Rojewskiej-Mendel wiązało się z działalnością na rzecz środowiska naukowego i macierzystego Instytutu Farmakologii. Brała udział w pracach organizacyjnych dwóch Szkół Zimowych w 2012 i 2013 r. organizowanych

przez IF PAN w Krakowie. Ponadto była Członkiem Komitetu Organizacyjnego konferencji *European Opioid Conference* w 2011 oraz Członkiem Komitetu Naukowego międzynarodowej szkoły nt. „*Translational Pain Research: from Lab to Clinic*” w 2017 r. w Krakowie.

IV. Inne uwagi

W ocenie aktywności naukowej dr Rojewskiej-Mendel należy podkreślić jej szerokie zaangażowanie w prace Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN i udział w projektach badawczych, o czym wspomniano wcześniej. Także wynikającą z tego współpracę z innymi zespołami badawczymi jak z Zakładem Biochemii Mózgu macierzystej jednostki, współpracę z Centrum Urazowym Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, czy współpracę z firmą Celon Pharma S.A. w ramach konsorcjum naukowego Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Ponadto habilitantka brała udział we współpracy międzynarodowej z Instytutem Biologii Komórkowej i Neurobiologii CNR, w Rzymie, z Instytutem Biochemii, Centrum Badań Biologicznych, Węgierskiej Akademii Nauk w Szegedzie w ramach którego odbyła także 2 tygodniowy staż oraz z Laboratorium Chemii Organicznej Uniwersytetu Vrije w Brukseli.

Dzięki bogatemu i wartościowemu dorobkowi naukowemu dr Rojewskiea-Mendel uzyskała kilka nagród i stypendiów pozwalających na sfinansowanie jej udziału w konferencjach międzynarodowych i stażu naukowego. Niewątpliwie najbardziej prestiżowym wyróżnieniem habilitantki było otrzymanie stypendium START 2015 dla wybitnych młodych naukowców, przyznane przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej.

Chciałabym także zwrócić uwagę na pewne aspekty, które bierze się pod uwagę w ocenie kandydata do stopnia naukowego doktora habilitowanego Ze względu na miejsce zatrudnienia w jednostce naukowej, habilitantka skupiona była zasadniczo na pracy naukowej co zaowocowało jej osiągnięciami w tym zakresie. Pozostała aktywność jest raczej skromna, gdyż przykładowo nie uczestniczyła w prowadzeniu typowych zajęć dydaktycznych na uczelni jak ćwiczenia czy seminaria. Ponadto, nie będąc autorem korespondencyjnym w publikacjach, nie może wykazać się także recenzowaniem prac, do których zwyczajowo kierowane są takie zaproszenia.

Całokształt dorobku naukowego pani dr Rojewskiej-Mendel świadczy o jej dużej wiedzy w obszarze farmakologii bólu. Jest specjalistą w tym zakresie, potrafi owocnie współpracować z różnymi zespołami co pozwala jej na poszerzenie tematyki badawczej.

Chciałabym także zwrócić uwagę na bardzo dobrze i szczegółowo przygotowany *Autoreferat* do postępowania habilitacyjnego, zawierający nie tylko zbiór danych ale także wartościowy, merytoryczny opis podstaw teoretycznych i wykonanych badań. Jest to dobry prognostyk do dalszego rozwoju naukowego kandydatki i świadczy o jej możliwościach starania się o kolejne granty badawcze.

Podsumowując, wzięwszy pod uwagę całokształt przedstawionego dorobku naukowego, bardzo wysoko ocenioną wartość prac stanowiących podstawę habilitacji, umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac badawczych, zdolność do współpracy z zespołami ludzkimi, a także pozytywnie ocenioną pracę dydaktyczną i

organizacyjną, w pełni popieram wniosek Rady Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, o nadanie dr Ewelinie Rojewskiej-Mendel stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. Barbara Malawska

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM
Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku


prof. dr hab. Barbara Malawska

Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

Kraków 24 -05-2021