

Bydgoszcz, 15.06.2021 r

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajnik
Katedra Opieki Paliatywnej,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

OCENA

osiągnięcia naukowego pt. „Wykazanie nowych punktów uchwytu dla farmakoterapii skojarzonej bólu neuropatycznego opartej na modulacji układu immunologicznego i szlaku kinureninowego”, pozostałego dorobku naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr Eweliny Rojewskiej-Mendel

Dr Ewelina Rojewska-Mendel ukończyła w 2009 roku studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytetu Jagiellońskiego, uzyskując stopień magistra biologii.

W 2013 roku na podstawie obrony publicznej rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Zmiany czynników neuroimmunologicznych w bólu neuropatycznym – analgetyczny mechanizm działania minocykliny” uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych (zakres – biologia medyczna) nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Farmakologii Państwowej Akademii Nauk w Krakowie. Podstawowym miejscem pracy i działalności naukowej, któremu poświęciła cały okres życia zawodowego jest Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

Sumaryczny dotychczasowy dorobek naukowy dr Eweliny Rojewskiej-Mendel obejmuje w chwili składania dokumentów łącznie 62 publikacje w czasopismach, na które składa się 46 prac oryginalnych i 16 prac przeglądowych. Prace cechują się wysokim współczynnikiem oddziaływania, znacznie wyższym od wymaganego do przystąpienia do przewodu habilitacyjnego (łączna liczba IF wynosi 163.000). Liczba cytowań (bez autocytowań) wg Bazy Web of Science Core Collection wynosi 1120, punktacja MNiSW 1894, a współczynnik Hirscha – 23 (zgodnie z Web of Science na dzień przygotowywania tej recenzji współczynnik Hirscha był już równy 25).

Ocena osiągnięcia naukowego

Habilitantka ze swojego dorobku wybrała 9 powiązanych ze sobą tematycznie prac (8 publikacji oryginalnych i 1 przeglądową), które wskazała jako osiągnięcie naukowe zatytułowane: „Wykazanie nowych punktów uchwytu dla farmakoterapii skojarzonej bólu neuropatycznego opartej na modulacji układu immunologicznego i szlaku kinureninowego”.

Wszystkie zostały opublikowane w czasopismach posiadających „impact factor”. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem (w jednej pracy dzieląc pozycję pierwszego autora z innym badaczem). Badania zostały zrealizowane w ramach grantów Narodowego Centrum Nauki (konkursy 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. Wskaźniki naukometryczne osiągnięcia naukowego obejmują sumaryczny IF tych publikacji równy 32.589 (345 MNiSW). Dobór prac i związek tematyczny z tytułem uważam za trafny i uzasadniony.

Tematyka prac stanowi kontynuację zainteresowań naukowo-badawczych Habilitantki dotyczących patofizjologii bólu neuropatycznego oraz możliwości interwencji terapeutycznych. Wykorzystując sprawdzone modele zwierzęce, starała się ona zgłębiać poznanie molekularnych mechanizmów bólu neuropatycznego, zwłaszcza pod kątem interakcji neuroimmunologicznych.

Pierwsze dwie prace cyklu poświęcone są efektom działania toksyny botulinowej typu A (BoNT) w bólu neuropatycznym. Jedna z prac (*Toxins (Basel) 2018*) przedstawia przegląd literatury poświęconej roli BoNT/A w bólu neuropatycznym, zwłaszcza w odniesieniu do interakcji neuronalno-glejowych. Druga (*Eur J Pharmacol 2016*) prezentuje badanie wykazujące przeciwbólowe właściwości BpNT/A w modelu uszkodzenia nerwu kulszowego i u zwierząt zdrowych. Warto podkreślić jest nowatorskie znaczenie obserwacji nasilenia efektu przeciwbólowego przy łącznym podawaniu BoNT/A i minocykliny oraz wykazanie, że BoNT/A działa przeciwbólowo hamując aktywację mikrogleju/makrofagów i przywracając równowagę pomiędzy czynnikami pro- i przeciwbólowymi.

Kolejne trzy prace cyklu poświęcone są roli endogennych układów opioidowych, kinaz aktywowanych mitogenami i chemokin w bólu neuropatycznym. W pierwszej z nich (praca nr 3 w cyklu, *Neuroscience 2018*) w badaniu przeprowadzonym na mysim modelu bólu neuropatycznego, wykazano spadek poziomu ekspresji mRNA receptorów opioidowych MOP, DOP, KOP oraz spadek wiązania endogennych opioidów do receptorów w rdzeniu

kręgowym po stronie uszkodzenia i we wzgórzu po stronie przeciwnej do uszkodzenia. Ta ostatnia obserwacja w odniesieniu do receptora DOP może być szczególnie istotna dla rozumienia zmniejszonej efektywności opioidów w bólu neuropatycznym. W kolejnej pracy (*PlosOne* 2015) oceniającej znaczenie kinaz aktywowanych mitogenem w bólu neuropatycznym, wykazano, że ich selektywny inhibitor (PD98059) ma istotne działanie przeciwbólowe (łącznie z łagodzeniem alodyni i hiperalgezji), a co więcej, nasila efekt przeciwbólowy morfiny i buprenorfiny. W kolejnej pracy (nr 5 w cyklu, *Frontiers in Immunology* 2018) badano znaczenie endogennych chemokin z rodziny MIP-1 (białko zapalne makrofagów) w bólu neuropatycznym towarzyszącym cukrzycy. Wykazano m.in., iż neutralizacja wybranych chemokin łagodzi objawy bólu neuropatycznego i nasila analgezję spowodowaną morfiną. Obie powyższe prace wskazują więc na możliwe nowe opcje postępowania w terapii bólu neuropatycznego, jakim może być zablokowanie ścieżki kinaz MAPK czy też działania chemokin (np. poprzez podawanie antagonistów CCR1 wraz z morfiną w neuropatii cukrzycowej). Cztery kolejne prace poświęcone są roli szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym. Pierwsza z nich (*Neuropharmacology* 2016) opisuje zmiany w aktywności enzymów i produktów szlaku kinureninowego w rdzeniu kręgowym i w zwojach korzeni grzbietowych po uszkodzeniu nerwu kulszowego. Wpływanie na te zmiany, np. poprzez zastosowanie inhibitorów enzymu 3-monooksygenazy kinureninowej, prowadziło do zmniejszenia bólu neuropatycznego i zwiększenia działania analgetycznego morfiny. Co więcej, jak wykazano w kolejnej pracy (*Frontiers in Pharmacology* 2018) zahamowanie aktywności enzymów szlaku kinureninowego miało właściwości neuroprotektcyjne i mogło pozytywnie wpływać na ochronę neuronów przed uszkodzeniem. Ostatnie dwie prace (*European Journal of Pharmacology* 2018, *Pharmacological Reports* 2019) poświęcone są roli GPR35, receptora kluczowego dla aktywacji szlaku kinureninowego. Habilitantka wykazała, że podawanie agonisty GPR35, zaprinastu, prowadzi do zmian czynników pronocyceptywnych po uszkodzeniu nerwu. Co więcej, stosowanie kwasu kinureninowego oraz zaprinastu jako agonistów GPR35 odwracało efekt probólowy chemokiny CXCL17, zmniejszało nadwrażliwość na bodźce bólowe i zwiększało efektywność morfiny po uszkodzeniu nerwu kulszowego. Stosowanie inhibitorów substancji endogennych oddziaływujących na szlak kinureninowy, może być kolejnym punktem uchwytu w strategii leczenia bólu neuropatycznego.

Przyglądając się całemu cyklowi prac składających się na osiągnięcie naukowe, warto podkreślić konsekwencję Habilitantki w podejściu do zagadnienia bólu neuropatycznego, widzianego jako zaburzenie neuroimmunologiczne. Zgodnie z tym podejściem, poprawa

skuteczności opioidów w bólu neuropatycznym wymaga przywrócenia zaburzonej równowagi pomiędzy układami pro- i antynocyceptywnymi. Ten obszar badań jest istotny dla praktyki klinicznej ze względu na często obserwowaną zmniejszoną skuteczność terapii opioidami w bólach neuropatycznych, rozwój tolerancji na opioid, czy też hiperalgezę opioidową. Jest to jedno z ważniejszych wyzwań dla takich dziedzin medycznych, jak medycyna bólu, opieka paliatywna, czy onkologia, zwłaszcza że dotyczy populacji chorych wymagających często długotrwałego podawania leków opioidowych.

Podsumowując, w ramach prezentowanego cyklu publikacji dr Ewelina Rojewska-Mendel starała się przede wszystkim odpowiedzieć na pytania dotyczące mechanizmów odpowiedzialnych za ból neuropatyczny, a zwłaszcza za obniżenie skuteczności analgetycznej leków opioidowych. Na podstawie wyników badań zaproponowała możliwe strategie terapeutyczne ukierunkowane na przywrócenie zaburzonej równowagi neuroimmunologicznej, które w efekcie mogłyby mieć znaczenie w łagodzeniu bólu neuropatycznego i/lub poprawie skuteczności leczenia opioidami. Osiągnięcie naukowe wyróżnia się zarówno jakością przeprowadzonych badań, jak i ich wpływem na rozwój wiedzy w zakresie medycyny bólu, a w dalszym etapie – na poprawę opieki nad chorymi cierpiącymi z powodu bólu neuropatycznego.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze oraz aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Pozostałe prace badawcze i publikacje dotyczą różnych aspektów powstawania i leczenia bólu neuropatycznego w różnych modelach zwierzęcych. Badania obejmowały m.in. ocenę działania minocykliny, określenie roli czynników immunologicznych w neuropatii cukrzycowej oraz w modelach bólu neuropatycznego o różnej etiologii, wykazanie roli chemokin, BoNT/A i ścieżki kinureninowej w bólu neuropatycznym, ocenę wpływu modulacji czynników neuroimmunologicznych na efektywność leków przeciwbólowych, wykazanie roli gleju w skuteczności leków przeciwdepresyjnych w bólu neuropatycznym oraz znaczenia aktywacji mechanizmów probólowych w endogennych systemach opioidowych w bólu neuropatycznym. Ponadprzeciętna aktywność naukowa Habilitantki cechuje się wyraźnie zdefiniowanym profilem, ukierunkowanym na poznawanie mechanizmów bólu neuropatycznego i nowych punktów uchwytu dla działań terapeutycznych.

Oprócz prac ujętych w osiągnięciu naukowym, Habilitantka opublikowała 53 prace pełnotekstowe (38 prac oryginalnych oraz 15 prac przeglądowych), z czego zdecydowaną większość po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (42 prace). Łączny współczynnik oddziaływania tych publikacji wynosi 130.411 (po uzyskaniu stopnia naukowego doktora 106.612), a suma pkt. MNiSW: 1549. Ponadto jest ona autorem 111 doniesień zjazdowych, a w 27 z nich była osobą prezentującą pracę.

Należy podkreślić bardzo dużą aktywność Habilitantki w zakresie realizacji projektów badawczych. Jest ona Kierownikiem grantu SONATA 2015/17/D/NZ4/02284 pt. „Rola szlaku kinureninowego w bólu neuropatycznym w kontekście innowacyjnego podejścia terapeutycznego” (Okres realizacji: 2016-nadal). Ponadto uczestniczyła (lub uczestniczy nadal) jako współwykonawca w 12 projektach grantowych (Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego numer N N405 375937 oraz Demeter-1.1.2.5.4; finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki: OPUS numer 2011/03/B/NZ4/00042; PRELUDIUM numer 2012/07/N/NZ3/00379; PRELUDIUM numer 2012/05/N/NZ4/02416; OPUS numer 2016/21/B/NZ4/00128; MAESTRO o numerze 2012/06/A/NZ4/00028; HARMONIA numer 2013/10/M/NZ4/00261; Preludium Nr: UMO-2016/23/N/NZ7/00356; Preludium Nr: UMO-2018/29/N/NZ7/00287; projekt grantowy Narodowego Centrum Badań i Rozwoju STEP7 Nr: 6/1.1.1/2019 Działanie 1.1 "Projekty B+R przedsiębiorstw").

Kolejnym ważnym przejawem aktywności naukowej dr Eweliny Rojewskiej-Mendel są jej działania oparte na współpracy z badaczami z innych ośrodków, między innymi w ramach realizacji uprzednio wymienionych projektów grantowych. Spośród placówek zagranicznych należy wskazać Instytut Biologii Komórkowej i Neurobiologii w Rzymie, Instytut Biochemii, Centrum Badań Biologicznych, Węgierskiej Akademia Nauk w Szeged, Węgry oraz Laboratorium Chemii Organicznej na Wydziale Chemii i Biotechnologii, Vrije Universiteit Brussel w Belgii.

Spośród przyznanych nagród, zwraca uwagę zdobyte przez Habilitantkę stypendium START 2015 dla wybitnych młodych uczonych na początku kariery naukowej posiadających udokumentowane osiągnięcia w swojej dziedzinie badań, przyznane na rok przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej.

Podsumowując, pozostała działalność naukowa dr Eweliny Rojewskiej-Mendel jest ważna zwłaszcza dla rozwoju medycyny bólu. Opublikowane prace, których jest współautorem mają wartość nie tylko poznawczą, ale odnoszą się także do wyzwań praktyki klinicznej. Zwraca uwagę ponadprzeciętna aktywność w zakresie uczestnictwa w realizacji działalności badawczej w ramach zdobytych grantów naukowych. Uważam

dorobek naukowy dr Eweliny Rojewskiej-Mendel za wystarczający do ubiegania się o stopień dr habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

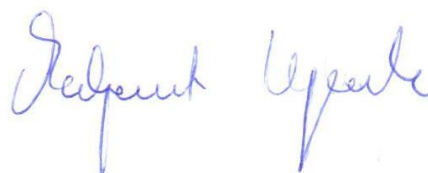
Te formy działalności Habilitantka realizuje przede wszystkim poprzez opiekę naukową nad osobami odbywającymi praktyki lub przygotowującymi prace magisterskie w Instytucie Farmakologii PAN. Brała również udział w pracach na rzecz organizacji konferencji European Opioid Conference, XXIX Szkoły Zimowej „Glej” IF PAN, XXX Szkoły Zimowej „Ból” IF PAN, a także była członkiem komitetu naukowego konferencji Europejskiej Federacji Bólu: EFIC Pain School „Translational Pain Research: From Lab to Clinic. Jest także członkiem Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (Polski Oddział IASPu).

Podsumowanie

W podsumowaniu, chcę jeszcze raz podkreślić wysoką jakość przeprowadzonych przez Habilitantkę badań oraz ich znaczenie nie tylko dla rozwoju nauki, ale także w przyszłości dla udoskonalania praktyki klinicznej w dziedzinie medycyny bólu i opieki paliatywnej.

Występując w roli recenzenta oceny osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowego, działalności organizacyjnej i dydaktycznej dr Eweliny Rojewskiej-Mendel, wyrażam przekonanie, że osiągnięcie i dorobek dr Eweliny Rojewskiej-Mendel spełniają warunki wymagane do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Dlatego zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk z wnioskiem o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Bydgoszcz, 15.06.2021



Prof. dr hab. med. Małgorzata Krajnik
Kierownik Katedry Opieki Paliatywnej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy