

Kraków 11 sierpień 2021 r.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

O C E N A

osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w **dyscyplinie nauki medyczne** oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. w zakresie biologii medycznej Heleny Domin

adiunkta w Zakładzie Neurobiologii
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

Wydział

Farmaceutyczny

Zakład

Farmacji Klinicznej

W związku z powołaniem na recenzenta przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie na podstawie art. 221 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) oraz pismem prof. dr hab. Małgorzaty Filip, Dyrektor Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie z dnia 28.06.2021 r., pozwalam sobie przedstawić ocenę dorobku naukowego oraz osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych dr Heleny Domin, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki medyczne. Ocena została dokonana na podstawie przesłanego kompletu materiałów obejmującego: autoreferat omawiający osiągnięcie naukowe „**Metabotropowe receptory glutaminianergiczne grupy III oraz receptory Y2 i Y5 jako potencjalne cele terapii neuroprotektoryjnej i/lub przeciwdepresyjnej**”; kopie publikacji wskazanych przez Kandydatkę jako osiągnięcie naukowe; oświadczenia współautorów tych publikacji; informacje na temat całościowego dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i działalności popularyzującej naukę; analizę bibliometryczną; potwierdzenie otrzymania stopnia doktora oraz wnioski przewodni.

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 652

fax +48(12) 62 05 654

awesolowska@cm-uj.krakow.p

www.farmacja.cm-uj.krakow.p

Informacje biograficzne oraz rozwój zawodowy

Pani Helena Domin ukończyła studia wyższe na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w roku 2002, obroną pracy magisterskiej pt. *„Wpływ insuliny na aktywność proliferacyjną limfocytów T u zwierząt zdrowych i z insulinozależną cukrzycą”*, wykonanej pod kierunkiem dr Stanisława Zaręby. W tym samym roku Habilitantka odbyła dwumiesięczny wolontariat w Zakładzie Diagnostyki Molekularnej UJ Collegium Medicum. Przez 4 kolejne lata była słuchaczką studiów doktoranckich prowadzonych przez Instytut Farmakologii PAN. Od tego czasu była związana z grupą badawczą Pani prof. dr hab. Marii Śmiałowskiej w Zakładzie Neurobiologii. Po zakończeniu studiów doktoranckich Kandydatka uzyskała etat pracownika inżynieryjno-technicznego (1.03.2008-30.04.2008), następnie asystenta (1.05.2008-30.04.2018) i kolejno adiunkta od 1.05.2018 roku w Zakładzie Neurobiologii Instytutu Farmakologii PAN, gdzie pracuje do chwili obecnej. W 2008 roku Pani Helena Domin uwieńczyła swoją działalność naukową obroną, z wyróżnieniem, rozprawy doktorskiej pt. *„Neuroprotektoryjne działanie ligandów glutaminianergicznych receptorów metabotropowych oraz ligandów receptorów dla neuropeptydu Y”*, realizowanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marii Śmiałowskiej. Rozprawa doktorska Heleny Domin została również nagrodzona w Konkursie im. Aurelii Baczko organizowanym przez Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauk na najwybitniejszą pracę doktorską w dziedzinie medycyny klinicznej niezabiegowej. Fundatorami tego wyróżnienia była Fundacja na rzecz Nauki Polskiej oraz prof. Bronisław Baczko. Dr Helena Domin posiada ponadto dyplom uzyskania kwalifikacji pedagogicznych do pracy nauczycielskiej wydany przez Studium Pedagogiczne UJ w Krakowie (od 2003 r.).

Ocena dorobku naukowego stanowiącego osiągnięcie habilitacyjne

Ocenę strony formalnej osiągnięcia habilitacyjnego dr Heleny Domin pragnę rozpocząć od stwierdzenia, iż tematyka przeprowadzonych badań, stanowiąca kontynuację wcześniejszych zainteresowań neuroprotektoryjnymi efektami wywoływanymi przez ligandy metabotropowych receptorów glutaminianergicznych i receptorów dla neuropeptydu Y, jest oryginalnym osiągnięciem Habilitantki i w sposób istotny poszerza wiedzę na temat ich właściwości i kierunków działania.

Przedłożone do oceny osiągnięcie habilitacyjne, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2b Ustawy, zostało przedstawione w formie, liczącego 40 stron, komentarza do powiązanego tematycznie cyklu sześciu publikacji oryginalnych, ogłoszonych drukiem w latach 2015-2019, w czasopiśmie o zasięgu światowym, takich jak: *Neurochemistry International*,

Neuropharmacology, Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, Neuroscience, Psychopharmacology (Berl.), ACS Chemical Neuroscience. Wyniki zawarte w powyższych publikacjach pochodzą z eksperymentów przeprowadzonych przez badaczy pracujących w 6 jednostkach krajowych (*Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN, Wydział Farmaceutyczny UJCM, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej*) pod kierownictwem Habilitantki, która jest pierwszym autorem wszystkich publikacji oraz autorem korespondencyjnym w pięciu z nich. Jej udział w badaniach został potwierdzony wiarygodnymi oświadczeniami wszystkich współautorów. Stąd nie ma żadnych wątpliwości, iż dr Helena Domin pełniła wiodącą rolę we współtworzeniu hipotez i koncepcji badań, wykonaniu istotnej części przeprowadzonych badań, opracowaniu wyników i pisaniu prac przedstawionych jako Jej osiągnięcie habilitacyjne. Łączny współczynnik oddziaływania tych artykułów wynosi 23.802, a liczba punktów MNiSW jest równa 260. Jest to zatem osiągnięcie bardzo znaczące.

W części wstępnej autoreferatu dr Helena Domin wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z aktualnym stanem wiedzy dotyczącym aktywności neuroprotektynowej ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych i receptorów dla neuropeptydu Y oraz roli neuropeptydu Y w patogenezie depresji. Zaprojektowane i współwykonane przez Habilitantkę badania eksperymentalne miały na celu poszerzenie wiedzy na powyższe tematy i wskazanie mechanizmów odpowiedzialnych za neuroprotektynowe i/lub przeciwdepresyjne działanie wybranych ligandów III grupy receptorów glutaminianergicznych (tj. mGlu4, mGlu7, mGlu8) oraz receptorów Y2 i Y5. W badaniach tych wykorzystano modele ischemii *in vitro* (mysi model deprivacji tlenu i glukozy, OGD) i *in vivo* (zamknięcie prawej tętnicy środkowej mózgu szczura, MCAO), ze szczególnym uwzględnieniem podania związków w sposób opóźniony wobec początku niedokrwienia. Badania *in vivo* wykonano z użyciem szczurów zdrowych oraz szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym, w celu zbliżenia warunków eksperymentalnych do sytuacji klinicznej pacjentów. W badaniach tych zastosowano testy behawioralne pomocne w ocenie stanu funkcjonalnego zwierząt po niedokrwieniu (test otwartego pola, test CatWalk, test odruchowego pozycjonowania przednich łap). Aktywność przeciwdepresyjną ligandów oceniano w teście wymuszonego pływania u szczurów w modelu uszkodzenia astrocytów wywołanego obustronnym podaniem toksyny glejowej do kory przedczołowej przyśrodkowej.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na uzyskanie istotnych efektów naukowych, na podstawie których można wyciągnąć oryginalne wnioski zawarte w poniższych punktach:

- wykazano w modelu OGD neuroprotekcijną rolę receptora mGluR7 w aktywności związku AMN082 (praca nr 1) oraz receptora mGlu4 w aktywności liganda ACPT-I (praca nr 2);
- wykazano, że powyższy *in vitro* efekt obu związków związany jest z obniżaniem aktywności proteaz cysteinowych – kalpain i uwalniania glutaminianu (prace nr 1 i 2), natomiast wykluczono udział kinaz PI3/Akt w mechanizmie działania ACPT-I (praca nr 2);
- wykazano neuroprotekcijną aktywność ACPT-I w modelu MCAO oraz poprawę funkcji motorycznych uszkodzonych niedokrwieniem u szczurów zdrowych i z nadciśnieniem tętniczym, bez wpływu ACPT-I na uszkodzone niedokrwieniem funkcje sensoryczne u tych zwierząt (prace nr 2 i 3);
- wykazano w modelu OGD neuroprotekcijną aktywność neuropeptydu Y oraz agonistów receptorów Y2 i Y5, ale nie Y1. Ich aktywność związana jest z obniżaniem aktywności kalpain oraz uwalniania glutaminianu (praca nr 4);
- wykazano przeciwdepresyjne i glioprotekcyjne działanie antagonisty receptora Y5, związku Lu AA33810. W jego mechanizm działania przeciwdepresyjnego zaangażowane są szlak sygnalizacyjny BDNF-TrkB oraz szlaki z udziałem kinaz MAPK/ERK i PI3-K. Natomiast aktywność glioprotekcyjna wynika dodatkowo z ochrony uszkodzonych astrocytów w wyniku działania modulującego na zaburzony układ GABA/Glutaminian (praca nr 5);
- dokonano charakterystyki spektroskopowej, farmakokinetycznej i behawioralnej selektywnego antagonisty receptora Y2, związku SF-11, wykazując jego działanie przeciwdepresyjne po podaniu jednorazowym, które jest związane z udziałem szlaków MAPK/ERK oraz PI3-K (praca nr 6).

Przedstawione badania mają charakter nowatorski i stanowią oryginalny wkład dr Heleny Domin rozszerzający obecną wiedzę dotyczącą potencjalnego działania neuroprotekcijnego i/lub przeciwdepresyjnego ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych grupy III oraz receptorów Y2 i Y5. Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, iż ligandy receptorów mGlu4 i/lub mGlu7, a także receptora Y2 dla neuropeptydu Y, zastosowane u szczurów dzikich i szczurów z nadciśnieniem tętniczym, w sposób opóźniony wobec uszkodzenia ischemicznego, naśladującego udar niedokrwienno u ludzi, mają potencjał neuroprotekcyny. Mechanizmy tego działania są związane z

hamowaniem: procesów nekrotycznych, uwalniania glutaminianu oraz aktywności kalpain. Ponadto stwierdzono, że antagoniści receptorów Y2 i Y5 wykazują potencjalne działanie przeciwdepresyjne u gryzoni, w którego mechanizm są zaangażowane szlaki sygnałowe kinaz MAPK/ERK i PI3-K oraz dodatkowo BDNF/TrkB w przypadku antagonisty receptora Y5. A opisane mechanizmy obu powyższych związków prawdopodobnie prowadzą do podwyższenia poziomu neuropeptydu Y, istotnego w patofizjologii i terapii depresji.

Od strony eksperymentalnej i metodologicznej oceniam wykonane prace bardzo wysoko. Znaczenie przeprowadzonych badań wydaje się oczywiste, szczególnie w poszukiwaniu nowych leków/terapii schorzeń neurodegeneracyjnych, w tym udaru mózgu oraz schorzeń psychiatrycznych (depresja).

Ocena przebiegu pracy naukowej

Rezultaty działalności naukowej dr Heleny Domin, nie będące przedmiotem osiągnięcia o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2b Ustawy, zostały upowszechnione w formie 30 oryginalnych prac pełnotekstowych oraz 1 pracy pogładowej o łącznym współczynniku oddziaływania równym 99.110 (1087 punktów KBN/MNiSW). Łączna liczba cytowań dorobku Habilitantki (bez autocytowań) wynosi 453, a indeks Hirscha wg bazy Web of Science jest równy 14. Większość prac (27) oraz rozdział w monografii międzynarodowej powstały po uzyskaniu stopnia doktora. Parametry naukometryczne dorobku osiągniętego po doktoracie wynoszą: IF=96.945 i 1062 punktów ministerialnych. Na uwagę zasługuje fakt, że dr Helena Domin jest pierwszym autorem w 12 pracach opublikowanych po doktoracie.

Zakres tematyki badawczej dr Heleny Domin, stanowiący przedmiot Jej dorobku publikacyjnego, nie włączonego do osiągnięcia habilitacyjnego, był realizowany w obrębie kilku nurtów:

A: przed uzyskaniem stopnia doktora:

- neuroprotektoryjne i przeciwłękowe działanie: ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (antagonistów grupy I, agonistów grupy III), neuropeptydu Y i ligandów receptorów Y2 i Y5 w modelach ekscytotoksyczności wywołanej kwasem kainowym *in vitro* i *in vivo* – współpraca z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN;
- antyapoptotyczne efekty estrogenów (np. genisteiny) – współpraca z Pracownią Neuroendokrynologii Molekularnej IF AN, staż w Niemczech w ramach projektu DAAD;

- potencjał ochronny *in vitro* i *in vivo* aktywnej formy witaminy D₃, kalcytriolu – współpraca z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN;

B: po uzyskaniu stopnia doktora:

- poszukiwanie zmodyfikowanych analogów neuropeptydu Y jako ligandów receptora Y₂ – współpraca z Wydziałem Chemii UJ (Habilitantka była kierownikiem projektu POKL współfinansowanego przez UE);

- ocena działania biologicznego nowych analogów peptydowych: bradykininy, bombezyny, neurotensyny pod względem aktywności wewnętrznej wobec ich receptorów – konsorcjum z Akademią Górniczo-Hutniczą im. S. Staszica i Uniwersytetem Gdańskim (grant NCN);

- ocena procesów adsorpcji ligandów receptorów Y na powierzchniach metalicznych – współpraca z Instytutem Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN;

- ocena przeciwdepresyjnego działania: ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznym oraz receptorów Y₂ i Y₅ w eksperymentalnym modelu depresji opartym na uszkodzeniu funkcji gleju (projekt badawczy DeMeTer (POIG)), ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₇ (grant polsko-nowreski), cynku (grant NCN);

- ocena roli tlenu azotu i dopaminy w zwierzęcych modelach, odpowiednio choroby Parkinsona i choroby Parkinsona z objawami depresji – współpraca z Zakładem Neuropsychofarmakologii IF PAN.

W każdym z przedstawionych obszarów, uzyskane wyniki z przeprowadzonych badań, zostały opublikowane w liczących się czasopismach o zasięgu międzynarodowym (np. *Neuropharmacology*, *Neurochem Int*, *Neuroscience*, *J Colloid Interface Sci*) i są efektem interdyscyplinarnej współpracy dr Heleny Domin z zespołami badawczymi macierzystej jednostki oraz innych instytucji akademicko-badawczych.

Coroczny wzrost liczby publikacji dr Heleny Domin świadczy o rosnącej aktywności naukowej, zaś podejmowane interdyscyplinarne tematy – o zaangażowaniu, chęci poszerzania warsztatu metodycznego i ciekawości badawczej Habilitantki skupiającej się, przede wszystkim, na opracowaniu nowych celów terapeutycznych i/lub kandydatów na leki o działaniu neurotropowym. Badania, w których dr Helena Domin uczestniczyła i które prowadziła samodzielnie, powiększyły w istotny sposób wiedzę w powyższych zagadnieniach.

Dr Helena Domin aktywnie uczestniczyła w międzynarodowych (11) i krajowych (10) konferencjach naukowych, prezentując wyniki badań w formie plakatów (20) oraz wykładu (1).

Uczestniczyła przed doktoratem jako wykonawca w 4 projektach badawczych, a po uzyskaniu stopnia doktora – jako wykonawca w 7 projektach, jako kierownik zadania w 1 projekcie prowadzonym przez konsorcjum oraz jako kierownik w 1 projekcie POKL, współfinansowanym przez UE. Udział dr Heleny Domin w pozyskiwaniu funduszy na prowadzenie badań naukowych oraz współudział w realizacji projektów przyczyniają się do wysokiej oceny Jej działalności badawczej.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Osiągnięcia dydaktyczne dr Heleny Domin należy uznać za wystarczające, mając na względzie Jej zatrudnienie w instytucji badawczej, a nie akademickiej. Pomimo tego faktu Kandydatka sprawowała opiekę naukową nad praktykami studenckimi (studenci z UJ i Uniwersytetu Rolniczego) oraz wygłosiła 2 wykłady monograficzne zorganizowane w cyklu spotkań w Instytucie Farmakologii PAN. Dr Helena Domin jest promotorem pomocniczym w otwartym przewodzie doktorskim prowadzonym przez Radę Naukową Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej w Warszawie.

O prestiżu jakim cieszy się dr Helena Domin świadczą, wykonane przez Nią, recenzje 37 manuskryptów dla 18 czasopism o zasięgu międzynarodowym oraz recenzja rozprawy doktorskiej przygotowanej w Scholl of Biomedical Sciences and Pharmacy, Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle, Australia.

Habilitantka jest członkiem redakcji w czasopiśmie *Frontiers Cellular Neuroscience* oraz członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego.

Warto również zwrócić uwagę na osiągnięcia Kandydatki popularyzujące naukę, pośród których należy wymienić publikację 2 artykułów popularnonaukowych w czasopiśmie *Wszelświat* (2015 r.) oraz prowadzenie warsztatów z technik histologicznych i mikroskopowych w ramach Festiwalu Nauki i Sztuki organizowanym dla społeczeństwa Małopolski.

Działalność naukowa dr Heleny Domin została nagrodzona przyznaniem: 3 stypendiów konferencyjnych (2008-2017), nagrody Dyrektora IF PAN za najlepszą pracę oryginalną w 2007 roku oraz nagród IF PAN w programie „Quantitis i Qualitas” za prace naukowe opublikowane w latach 2013-2016.

Wnioski końcowe

Wartość osiągnięcia habilitacyjnego, opartego na cyklu sześciu, powiązanych tematycznie, prac oryginalnych oraz całokształt istotnej aktywności naukowej, dydaktycznej,

organizacyjnej oraz popularyzującej naukę dr Heleny Domin, upoważnia mnie do stwierdzenia, że przedstawiona dokumentacja spełnia wymogi zawarte w art. 219 ust.1 pkt. 1-2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

O wartości naukowej zarówno ocenianego cyklu prac, jak i całokształtu dorobku świadczą: liczba cytowań oraz ranga i zasięg oddziaływania czasopism naukowych (łącznie IF=112.199, 1156 punktów KBN/MNiSW), a także otrzymane nagrody. Dr Helena Domin w przygotowanej dokumentacji dowiodła, że wyniki przedstawionych publikacji są Jej indywidualnym wkładem do postępu wiedzy w zakresie poszukiwania substancji leczniczych mogących znaleźć zastosowanie w terapii udaru niedokrwiennego czy depresji, dwóch schorzeń o znaczeniu cywilizacyjnym. Habilitantkę cechuje umiejętność planowania i prowadzenia prac w wybranej, aktualnej tematyce badawczej oraz bardzo dobre przygotowanie metodologiczne, zdobyte w czasie studiów uniwersyteckich i doktoranckich, a cały czas poszerzane i doskonalone.

Szeroka współpraca dr Heleny Domin z zespołami badawczymi jednostki macierzystej oraz innych instytucji akademickich i badawczych, a także odbyte staże naukowo-szkoleniowe, w tym zagraniczne (Niemcy, Holandia) spełniają wymogi zawarte w art. 219 ust.1 pkt. 3 powyższej ustawy.

Rekomendując nadanie Pani dr Helenie Domin stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w **dyscyplinie nauki medyczne**, przedkładam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej, powołanej przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, wniosek o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Zakład Farmacji Klinicznej UJ CM
Anna Wesółowska
prof. dr hab. Anna Wesółowska
Kierownik