



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE



Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Farmakologii

z Farmakodynamiką

ul. Chodźki 4A (Collegium Pharmaceuticum)

20-093 Lublin

tel. (081) 448 7250

Lublin, dnia 23 lipca 2021 roku

Opinia

o dorobku naukowym, dydaktycznym i działalności organizacyjnej

dr n. med. Heleny Domin,

adiunkta w Zakładzie Neurobiologii, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
w Krakowie

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Podstawa formalna wykonania recenzji: recenzent Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie w dniu 9 czerwca 2021 roku.

Dokumentami dla dokonania oceny były załączniki przesłane w formie papierowej obejmujące: dane wnioskodawcy, kopię dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, autoreferat przedstawiający opis kariery zawodowej oraz istotnej aktywności naukowej w języku polskim, wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, analizę bibliometryczną dorobku naukowego, oświadczenia współautorów prac o indywidualnym wkładzie w publikacje wskazane jako osiągnięcie naukowe, kopie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Dorobek naukowy, przebieg studiów i kariery zawodowej

Pani dr n. med. Helena Domin w 2002 roku uzyskała tytuł zawodowy magistra biologii na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, kierunku biologia, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, a w 2008 r. stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej (z wyróżnieniem) na podstawie rozprawy doktorskiej wykonanej w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Od 2008 r. do chwili obecnej Kandydatka zatrudniona jest w Zakładzie Neurobiologii, Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie początkowo jako asystent, obecnie jako adiunkt od 2018 r.

Już w trakcie studiów doktoranckich w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie w Zakładzie Neurobiologii, w badaniach do pracy doktorskiej, Habilitantka zajęła się tematyką badawczą kontynuowaną w późniejszych latach, stanowiącą także podstawę publikacji w cyklu habilitacyjnym, czyli neuroprotekcijnymi właściwościami ligandów receptorów mGlu grup I i III oraz neuropeptydu Y (NPY) i jego pochodnych działających na receptory Y2 i Y5 w modelach ekscytotoksyczności wywołanej kwasem kainowym *in vivo i in vitro*. Badania te finansowane były z działalności statutowej oraz grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji, którego kierownikiem była Pani prof. Maria Śmiałowska. Rozprawa doktorska w 2008 roku została też dodatkowo wyróżniona w konkursie im. Aurelii Baczko organizowanym przez Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauk jako najwybitniejsza praca doktorska w dziedzinie medycyny klinicznej niezabiegowej, a wyniki tych badań zostały opublikowane w 5 pracach. W tym czasie Habilitantka uczestniczyła w badaniach nad neuroprotekcijnymi właściwościami genisteiny w ramach projektu Ministerstwa Edukacji i Nauki kierowanym przez Panią prof. Małgorzatę Kajtę oraz w badaniach nad potencjałem ochronnym calcitriolu w ramach projektu MNiSW koordynowanym przez Pana prof. Władysława Lasonia. W lipcu 2006 roku w ramach projektu DAAD Kandydatka przebywała w Instytucie Neuroanatomii na Uniwersytecie w Aachen w Niemczech (pobyt konsultacyjno szkoleniowy).

Po uzyskaniu stopnia doktora, Kandydatka brała udział w projekcie MNiSW dotyczącym wiodącej dla Niej tematyki badań, którego kierownikiem była Pani prof. Maria Śmiałowska (projekt we współpracy z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego i Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego w Warszawie). W 2012 roku po uzyskaniu stypendium dla młodych doktorów w ramach Programu operacyjnego Kapitał Ludzki (Po KL) Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie, Kandydatka odbyła staż podoktorancki w zespole Spektroskopii Oscylacyjnej na Wydziale Chemii UJ w Krakowie, realizując projekt badawczy, tym razem jako kierownik, dotyczący poszukiwania zmodyfikowanych analogów neuropeptydu Y działających na receptor Y2 jako potencjalnych związków neuroprotektynnych. Kolejnym projektem, w którym uczestniczyła, był projekt MNiSW dotyczący określenia roli przekaźnictwa nitrergicznego w szczurzym modelu choroby Parkinsona, kierownik: Pani prof. Elżbieta Lorenc-Koci z Zakładu Neuropsychofarmakologii PAN w Krakowie. W Zakładzie Neurobiologii IF PAN Kandydatka zaangażowana była w dwa granty kierowane przez Pana prof. Andrzeja Pilca, grant polsko-norweski oraz NCBiR dotyczący modulatorów allosterycznych receptorów mGlu (Program Badań Stosowanych Allosterix). Kolejne dwa projekty, w których Habilitantka była wykonawcą, to projekty NCN Opus; pierwszy (kierownik: Pan prof. Gabriel Nowak) dotyczył zależności między deficytem cynku a depresją, drugi (kierownik: Pani dr hab. Joanna Wierońska) poszukiwania nowych punktów uchwytu dla leków przeciwpsychotycznych.

Dorobek naukowy Habilitantki, wg platformy Web of Science obejmuje 31 prac w czasopiśmie z IF, sumaryczny IF jest znaczący i wynosi **112,199 (1156 pkt MNiSW)** przy liczbie cytowań bez autocytowań = **453** (indeks h = 14). Powyższe potwierdza, że Jej prace naukowe dotyczą istotnych zagadnień i są cytowane przez innych badaczy. Dorobek ten uległ znaczącemu podwyższeniu po doktoracie (IF prac przed doktoratem: 13,089, po doktoracie

99,11). Jeśli chodzi o udział w konferencjach, Habilitantka może się wykazać faktem współautorstwa w 26 doniesieniach konferencyjnych na konferencjach zagranicznych i 27 na zjazdach krajowych, w tym w 21 jako pierwszy autor. Wygłosiła także 2 wykłady monograficzne i 13 prezentacji na zebraniach naukowych IF PAN.

Osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Metabotropowe receptory glutaminianergiczne grupy III oraz receptory Y2 i Y5 jako potencjalne cele terapii neuroprotekcynnej i/lub przeciwdepresyjnej*” stanowi cykl spójnych tematycznie 6 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2015-2019. Łączny współczynnik oddziaływania IF wymienionych prac wynosi **23,802**, łączna punktacja MNiSW wynosi 260 pkt. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszą autorką, w 5 autorem korespondencyjnym, a Jej udział w ich przygotowaniu był wiodący.

Podstawowymi celami badawczymi realizowanymi przez Habilitantkę w toku przeprowadzanych eksperymentów były badania potencjalnego, neuroprotekcynnego działania ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych grupy III oraz ligandów receptorów Y2 i Y5 w doświadczalnych modelach ischemii oraz badania potencjalnego działania przeciwdepresyjnego ligandów receptorów Y2 i Y5. Temat ten został wybrany prawidłowo, a poszukiwanie nowych substancji potencjalnie skutecznych w ischemii i/lub depresji w w/w grupy ligandów jest uzasadnione danymi literaturowymi.

Do realizacji założonego celu, Habilitantka wybrała niezwykle interesujące modele eksperymentalnej ischemii *in vitro* i *in vivo*, a wybrane ligandy receptorów mGlu grupy III podawała w sposób opóźniony wobec rozpoczęcia niedokrwienia. Dodatkowo, w modelu *in vivo*, badania przeprowadzono na szczurach „zdrowych” oraz, co ważne, z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym (SHR), modelując tym samym często występującą sytuację kliniczną u pacjentów z udarem niedokrwinnym obarczonych nadciśnieniem

tętnicznym. W oby wariantach, u szczurów wywołano przejściowe, ogniskowe niedokrwienie mózgu przez tymczasowe zamknięcie prawej tętnicy środkowej mózgu (model MCAO).

W modelach *in vitro* zastosowano 8-dniowe hodowle neuronalne z kory mózgowej embrionów mysich poddanych deprywacji tlenu i glukozy (model OGD).

W drugiej części badań, Kandydatka postanowiła określić potencjał neuroprotekcyny NPY i jego pochodnych pobudzających receptory Y1, Y2 i Y5 w wspomnianym modelu eksperymentalnej ischemii *in vitro* (OGD), również podawanych w sposób opóźniony wobec indukcji niedokrwienia. Próbowała także określić wewnątrzkomórkowe mechanizmy neuroprotekcyny NPY i badanych ligandów w modelu komórkowym. Jest to również istotny cel badawczy, także z punktu widzenia klinicznego.

Kolejny cel badawczy stanowiło potencjalne działanie przeciwdepresyjne ligandów receptorów Y2 i Y5 uwzględniając dane, świadczące o istotnej roli NPY w patogenezie depresji oraz szczególną rolę w/w receptorów w poszukiwaniach nowych związków o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym. Zastosowany model depresji opierał się na uszkodzeniu funkcji astrocytów pełniących kluczową rolę w regulacji równowagi Glu/GABA, zakłóconej w przebiegu depresji (tj. nadczynność glutaminianergiczna). W tym celu, podawano szczurom obustronnie od kory przedczołowej toksynę glejową – kwas L-alfa aminoadipinowy. W tym modelu, Habilitantka wykazała właściwości przeciwdepresyjne antagonisty receptora Y5, Lu AA33810 wynikające prawdopodobnie z pośrednich, modulujących działań poprzez interneurony GABA. Warto podkreślić, iż badany związek nie tylko odwracał behawioralne objawy prodepresyjne, ale także efekty molekularne i morfologiczne, w tym wywołane gliotoksyną uszkodzenie astrocytów w mPFC u szczurów. Wykazano także udział szlaku MAPK/ERK oraz P13-K w przeciwdepresyjnej aktywności badanego antagonisty receptora Y5. Podobną charakterystykę (spektroskopową,

farmakokinetyczna i behawioralna) opisano w przypadku selektywnego antagonisty receptora Y2, SF-11, przechodzącego przez barierę krew-mózg.

Podsumowując, dzięki zastosowaniu w/w metod wykazano: i) potencjał neuroprotektyny ligandów receptorów mGlu grupy III w eksperymentalnej ischemii *in vitro* i *in vivo*, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jeden ze związków ACPT-1, który także poprawiał parametry chodu u zwierząt; jednocześnie, wyniki potwierdziły dane na temat roli receptorów mGlu4 i mGlu7 w neuroprotekcji w ischemii; ii) działanie neuroprotektyn NPY i jego pochodnych działających na receptory Y w eksperymentalnej ischemii; w obu wypadkach, efekty neuroprotektyn badanych ligandów związane są prawdopodobnie z hamowaniem uwalniania glutaminianu; iii) potencjał przeciwdepresyjny ligandów receptorów Y2 i Y5 po jednorazowych podaniach dootrzewnowych wraz z wykazaniem ścieżek sygnału wewnątrzkomórkowego zaangażowanych w te efekty (tj. MAPK/ERK oraz P13-K); potencjalny mechanizm aktywności przeciwdepresyjnej w przypadku antagonisty receptora Y5 związany był ze wzrostem ekspresji i działania BDNF.

Wszystkie w/wymienione wyniki i wnioski oraz podjęte badania przyczynić się mogą do opracowania skutecznej terapii neuroprotektyn i/lub przeciwdepresyjnych oraz zwrócenie szczególnej uwagi na rolę receptorów mGlu grupy III (także 4 i 7) oraz receptorów Y2 i Y5.

Na podstawie powyższej analizy uważam, że Kandydatka osiągnęła wszystkie założone cele badawcze, a opublikowanie wyników w czasopismach indeksowanych wskazują na ich dużą wartość naukową. Przeprowadzone badania opisane w pracach stanowiących cykl habilitacyjny pozwoliły na wyciągnięcie teoretycznych wniosków oraz wskazały nowe potencjalne cele molekularne w procesie projektowania nowych leków skutecznych w ischemii i/lub depresji.

Omówienie badań stanowiących podstawę cyklu habilitacyjnego przygotowane zostało przez Habilitantkę starannie. Wykazała Ona dobrą znajomość prezentowanych zagadnień oraz swój duży wkład w przedstawione zadania badawcze (jako wiodący autor we wszystkich pracach w cyklu). Na uwagę zasługuje spójność i oryginalność wyselekcjonowanych prac, konsekwencja w zakładaniu i realizowaniu kolejnych etapów badań i podjęcie przez Habilitantkę aktualnej tematyki badawczej oraz zaawansowane i adekwatne techniki badawcze *in vivo* i *in vitro*. Przedstawiony w osiągnięciu cykl publikacji wnosi elementy nowości naukowych i przyczynia się do rozwoju uprawianej przez Habilitantkę dyscypliny naukowej. Metodyka badań i zastosowane techniki badawcze nie budzą zastrzeżeń, a wyniki są interesujące i obiecujące.

Inne osiągnięcia

Wartymi podkreślenia osiągnięciami Habilitantki są także, wg mojej oceny:

1. Autorstwo rozdziału w monografii naukowej (Śmiałowska i Domin, w: Neurodegeneration, IntechOpen, Rijeka, Croatia, 2012).
2. Współpraca nawiązana podczas stażu podoktorskiego i kontynuowana obecnie z: Akademią Górniczo-Hutniczą im. S. Staszica w Krakowie i wspólny grant NCN Opus (jako Konsorcjum) kierowany przez Panią prof. Edytę Proniewicz, w którym Habilitantka była kierownikiem zdania naukowego. Projekt dotyczył oceny aktywności biologicznej nowosyntezy analogów peptydów dla receptorów bradykininy, bombezyny i neurotensyny; współpraca z Instytutem Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN w Krakowie, z Zakładem Farmakokinetiki i Farmacji Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM w Krakowie oraz Katedrą Fizjologii Zwierząt i Farmakologii UMCS w Lublinie.
3. Udział w w/opisanych projektach (6 zrealizowanych, jeden w toku), a także dwóch projektach unijnych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, w

tym DeMeTer dotyczącym depresji, którego kierownikiem był pan prof. Krzysztof Wędzony. Kandydatka uczestniczyła w zadaniu badawczym dotyczącym roli zaburzeń Glu/GABA w strukturach limbicznych w zaburzeniach depresyjnych i roli komórek glejowych.

4. Kierowanie grantem w ramach konkursu NCN Miniatura 2, dzięki któremu odbyła staż naukowy w Centrum Umiejętności Chirurgicznych w Almee w Holandii.
5. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę (dość słabo udokumentowane), w tym funkcja promotora pomocniczego w otwartym przewodzie doktorskim, opieka naukowa nad praktykami 3 studentów z kierunku Neurobiologii UJ i Biotechnologii Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie, prowadzenie warsztatów z technik histologicznych i mikroskopowania podczas Festiwalu Nauki i Sztuki współorganizowanym przez IF PAN w Krakowie, współautorstwo w 2 pracach popularnonaukowych w czasopiśmie Wszechświat.
6. Członkostwo w Polskim Towarzystwie Badań Układu Nerwowego, redakcji Frontiers Cellular Neuroscience.
7. Recenzje 37 manuskryptów i zagranicznego doktoratu (University of Newcastle, Australia).

Jednocześnie, Habilitantka nie wykazała innych osiągnięć, którymi na tym etapie kariery mógłby poszczycić się młody adept nauki występujący o nadanie stopnia doktora habilitowanego, w tym m.in.: brak osiągnięć dydaktycznych (tłumaczyć to może specyfika pracy w Instytucie Naukowym), organizacyjnych, jak udział w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, brak członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism, brak uczestnictwa w zespołach eksperckich lub oceniających wnioski o finansowanie badań, przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny. Nie jest wykazana

interdyscyplinarność badań ani szersza współpraca z otoczeniem społecznym i gospodarczym. Należy mieć nadzieję, iż jako pracownik samodzielny, Pani Doktor rozwinie naukową działalność w obrębie macierzystej jednostki i Instytutu, stworzy grupę badawczą i z sukcesem będzie aplikować o granty ze źródeł zewnętrznych, jako ich kierownik.

Wnioski końcowe

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Heleny Domin dobrze łączy ze sobą przedstawione oryginalne publikacje w jeden logiczny cykl tematyczny i spełnia ustawowy wymóg wniesienia znaczącego wkładu i nowych elementów do uprawianej przez Kandydatkę dyscypliny naukowej. W obowiązującym obecnie systemie awansu naukowego i dydaktycznego nadanie stopnia doktora habilitowanego jest swoistym uhonorowaniem dotychczasowych osiągnięć. Mimo uwag zamieszczonych powyżej uważam, że dr Helena Domin zasługuje na ten stopień. Wiedza i umiejętności jakie posiada, uczestnictwo w licznych grantach i projektach oraz dorobek naukowy dobrze rokują na przyszłość i mogą stanowić podstawę i punkt wyjścia do prowadzenia samodzielnych, interdyscyplinarnych badań naukowych w przyszłości.

Zarówno osiągnięcie habilitacyjne dr Heleny Domin, jak i przebieg dotychczasowej kariery naukowej spełniają wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, zawarte w stosownej Ustawie. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie o dopuszczenie dr n. med. Heleny Domin do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

