

Dr hab. Joanna Wierońska
Kierownik Zakładu Neurobiologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
Ul. Smętna 12
31-343 Kraków

Recenzja dorobku naukowego dr Małgorzaty Nałęcz w postępowaniu habilitacyjnym.

W oparciu o decyzję Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów z dnia 10 czerwca 2019 roku przedstawiam recenzję dorobku dr Małgorzaty Nałęcz. Oceniając dorobek i osiągnięcie naukowe Habilitantki kierowałam się kryteriami zawartymi w art. 18 a ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 poz. 1789).

Podstawą mojej oceny było:

- osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy -zestaw 5 publikacji pod tytułem „Regulacja neuro- i gliogenezy w modelach okołoporodowego, hipoksyjno-ischemicznego uszkodzenia mózgu”.
- autoreferat przygotowany na podstawie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego
- życiorys naukowy Habilitantki
- zestaw publikacji przed i po uzyskaniu tytułu doktora
- analiza bibliometryczna przygotowana przez Kierownika Biblioteki IMDiK, mgr Barbarę Bugalską.

Całościowa ocena dorobku naukowego dr Małgorzaty Nałęcz

1. Informacje ogólne

Dr Małgorzata Nałęcz jest absolwentką Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, w 1998 roku ukończyła Wydział Biologii i Nauk o Ziemi ze specjalizacją biologa molekularna.

Od 1999 roku pracuje jako asystent, później (od 2011 roku) jako adiunkt w Zakładzie Neurobiologii Naprawczej IMDiK PAN. W roku 2007 otrzymała tytuł doktora nauk medycznych. Praca została nagrodzona wyróżnieniem Rady Naukowej IMDiK PAN.



2. Ocena aktywności naukowej Habilitantki.

Pani dr Małgorzata Nałęcz jest autorem bądź współautorem 26 prac oryginalnych, z czego 5 wchodzi w skład jej osiągnięcia naukowego. 6 prac zostało opublikowanych przed doktoratem, pozostałe po uzyskaniu tytułu doktora. W 7 pracach nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr Małgorzata Nałęcz jest pierwszym autorem. Udział procentowy w poszczególnych publikacjach autorka szacuje na 10-80%. Uśredniając, udział autorki w publikacjach jest na poziomie ok. 40 %, czyli dość wysoki. Świadczy to pozytywnie o jej zaangażowaniu w tematykę badawczą Zakładu, w którym jest zatrudniona. Większość prac została opublikowana w czasopismach z listy filadelfijskiej, o IF od 0.9 do 4.48. Łączny IF wszystkich prac nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 60.65. Tematyka w zasadzie wszystkich prac oscyluje wokół zagadnień związanych z niedotlenieniem okołoporodowym, procesami neurodegeneracyjnymi i chorobami neurologicznymi.

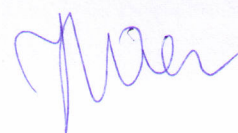
Oprócz prac opublikowanych w czasopismach specjalistycznych, pani dr Małgorzata Nałęcz jest autorem i współautorem komunikatów zjazdowych zaprezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Ogółem, przed doktoratem była autorem 28 doniesień zjazdowych (jako pierwszy autor-16), z czego większość została zaprezentowana na konferencjach krajowych, organizowanych głównie w Warszawie. 12 doniesień zjazdowych zaprezentowano na konferencjach międzynarodowych, w 6 z nich Habilitantka była pierwszym autorem. Aktywność Habilitantki na tym polu jest więc umiarkowana. Należy jednakże podkreślić, iż koszty uczestnictwa w trzech konferencjach zagranicznych zostały pokryte przez stypendia sponsorowane przez organizatorów tych konferencji, FNP, czy też Polską Sieć Biologii Komórkowej i Molekularnej UNESCO/PAN i prawdopodobnie uzyskane w ramach konkursów. Ostatnie z tych stypendiów uzyskano w 2005 roku.

Oprócz doniesień zjazdowych prezentowanych formie posterów Habilitantka wygłosiła dwa referaty na Konferencjach Neurochemicznych w Warszawie (w 2000 oraz 2002 roku).

Niestety, w dorobku naukowym Habilitantki brak jest referatów lub też wykładów wygłoszonych w późniejszych latach, w okresie ostatnich 10 lat.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na fakt, iż w dorobku naukowym Habilitantki brak długoterminowych wyjazdów naukowych i staży badawczych. W ogólnej ocenie dorobku naukowego może to być na plus jak i na minus, w zależności od tego, jaki jest rezultat wyjazdu zagranicznego. Istnieją przykłady osób wyjeżdżających na długoterminowe staże zagraniczne do najlepszych ośrodków naukowych w Europie lub USA, które wracają do kraju bez żadnej wspólnej publikacji. Dlatego też uważam, iż sam brak wyjazdu nie uniemożliwia zrobienia kariery naukowej w kraju, nie jest też ograniczeniem w publikowaniu wysokoimpaktowych i dobrze cytowanych prac. Zdecydowanie na plus należy zaliczyć fakt, iż Habilitantka odbyła dwa krótkoterminowe staże naukowe mające na celu zaadoptowanie nowych metod, które potem wykorzystała w swoich pracach. Są to techniki zymografii oraz opracowanie protokołu podwójnych barwień immunohistochemicznych.

Dr Małgorzata Nałęcz była wykonawcą w 6 projektach badawczych oraz Kierownikiem dwóch projektów badawczych (jeden jest w trakcie realizacji).



3. Ocena aktywności dydaktycznej Habilitantki.

Praca dydaktyczna Habilitantki jest typowa dla naukowców zatrudnionych w Instytutach Polskiej Akademii Nauk, która z założenia nie prowadzi szeroko zakrojonej działalności dydaktycznej (nie kształci studentów). W związku z tym aktywność w tej dziedzinie jest niższa niż u osób zatrudnionych na etatach Uniwersyteckich, gdzie wykonuje się zdecydowanie większą liczbę prac licencjackich, magisterskich i przewodów doktorskich. Dr Małgorzata Nałęcz była lub jest promotorem pomocniczym w trzech przewodach doktorskich, przy czym dwa z nich są jeszcze w fazie realizacji, a jeden jest już ukończony. Sprawowała też opiekę nad trzema pracami magisterskimi.

Nie da się ukryć faktu, iż w dorobku naukowym Habilitantki brak pozycji, które wskazywałyby na większą aktywność naukową niż ta będąca bezpośrednim wynikiem realizacji projektów badawczych. Tak więc brak jest aktywności w organizowaniu konferencji naukowych, współpracy z innymi ośrodkami zagranicznymi lub polskimi, nie ma też udziału w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism. W swoim dorobku wykazała wykonanie 3 recenzji publikacji, w czasopismach wydawanych w polskich instytucjach (*Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *Pharmacological Reports*). Nie wiadomo, czy wynika to z ograniczonej liczby propozycji czy też z braku chęci wykonywania tego typu działalności-tym niemniej jedno i drugie świadczy albo o małej rozpoznawalności habilitantki jako naukowca, albo o jej niskiej aktywności naukowej.

Podsumowując przedstawiony do oceny dorobek naukowy Habilitantki niewątpliwie należy podkreślić fakt, iż jest on tematycznie spójny, co sugeruje iż Habilitantka jest specjalistą w dziedzinie, którą się zajmuje. Wyniki swoich prac publikuje w czasopismach o średnim IF. Pracuje od początku swojej kariery w jednym Zakładzie, większość współautorów jest stała, co też świadczy o ustabilizowanym warsztacie pracy oraz ugruntowanym zapleczu merytoryczno-technicznym.

Niestety, cytowalność prac, a co za tym idzie, współczynnik Hirscha nie są zbyt wysokie. Świadczy to niestety o niskim współczynniku oddziaływania prac, których jest współautorem. Na wartości te jednakże Habilitantka nie ma większego wpływu. Nie umniejsza to jednakże jej ogólnej wiedzy, którą bez wątpienia posiada, oraz trudu, który włożyła w przygotowanie, wykonanie oraz opublikowanie swoich badań.

Reasumując, dorobek naukowy dr Małgorzaty Nałęcz uważam za przeciętny. Habilitantka wykonuje swoje obowiązki na poziomie wystarczającym do projektowania oraz publikowania wyników swoich badań w czasopismach z listy filadelfijskiej. Współpracuje przede wszystkim z osobami ze swojego zakładu lub instytutu. Niewątpliwie pozytywne jest to, iż praca Habilitantka oraz jej zainteresowania badawcze oscylują wokół w miarę jednolitej tematyki badawczej. Habilitantka nie wykazała żadnej innej aktywności naukowej, zwłaszcza z okresu kilku ostatnich lat. Przyczyny takiego stanu rzeczy mogą być oczywiście różne, aktywność naukowa i zaangażowanie Habilitantki w inną działalność naukową mogła być większa niż wynika to z przedstawionego życiorysu, jednakże, jako recenzent muszę oceniać przedstawione mi fakty.

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego przez dr Małgorzatę Nałęcz.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe składa się 5 prac naukowych o sumarycznym IF=21.891.

Większość prac (4) powstała na przestrzeni ostatnich 3 lat. Na uwagę zasługuje fakt, iż sumaryczny IF tych pięciu prac stanowi $\frac{1}{4}$ całkowitego IF wszystkich opublikowanych przez Habilitantkę prac, wskazując jednoznacznie, iż prace te zostały opublikowane w wyżej punktowanych czasopismach niż wszystkie pozostałe. Jeszcze raz tu przypomnę, iż sumaryczny IF wszystkich prac poza pracami stanowiącymi osiągnięci badawcze wynosił 60.65, co daje średnią 2.8 na pracę. Natomiast sumaryczny IF=21.891 dla pięciu prac stanowiących osiągnięcie naukowe daje średnio IF=4.3 na pracę. Jednocześnie należy podkreślić, iż 3 prace opublikowane są w czasopismach o IF=5.0, jedna w czasopiśmie o IF=4.3 oraz jedna w czasopiśmie o IF=2.24.

W czterech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, natomiast tylko w jednej jest autorem korespondującym, czyli odpowiedzialnym za całokształt publikacji. Przyczyny takiego stanu rzeczy mogą być oczywiście różne, jednakże znowu muszę oceniać przedstawione mi fakty. Habilitantka w pracach ocenia swój udział na 40, 50, 60, 60 i 75%. Deklaruje udział w zaprojektowaniu eksperymentów, postawieniu hipotezy badawczej, wykonaniu części eksperymentów, opracowaniu wyników oraz współudziale w przygotowaniu manuskryptu. Nie budzi więc żadnych wątpliwości, iż udział Habilitantki w powstaniu osiągnięcia naukowego jest istotny, że samodzielnie zaplanowała oraz nadzorowała powstanie wyników, które zostały opublikowane w dobrych czasopismach naukowych. Wszystkie prace powstały jako efekt grantów badawczych, w których dr Małgorzata Nałęcz była kierownikiem lub głównym wykonawcą, co wskazuje na jej samodzielność, umiejętność stawiania hipotez naukowych oraz ich weryfikowania, umiejętność pozyskiwania funduszy na wykonywanie badań naukowych oraz ich prawidłowe rozliczanie.

Zastanawiający jednakże jest fakt, iż 3 spośród 8 współautorów pięciu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego również deklaruje swój udział na poziomie analizy wyników, współudziale w pisaniu manuskryptów oraz zaplanowaniu wyników. Część ze współautorów sugeruje udział w napisaniu większej części manuskryptu lub też nawet napisanie go w całości. Dotyczy to wszystkich pięciu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. Nie ma żadnej publikacji, w której Habilitantka byłaby osobą całkowicie odpowiedzialną za zaplanowanie eksperymentów, analizę wyników oraz napisanie manuskryptu, kierując ludźmi zaangażowanymi w wykonywanie doświadczeń.

Przedstawiony do oceny autoreferat jest bardzo dobrze i przejrzysto napisany, nie pozostawia żadnych wątpliwości co do celu wykonywanych badań, ich znaczenia dla rozwoju nauki, nowatorskiego charakteru, a wyniki są przedyskutowywane w świetle najnowszej literatury.

Przedstawiony do oceny autoreferat jest bardzo dobrze i przejrzysto napisany, nie pozostawia żadnych wątpliwości co do celu wykonywanych badań, ich znaczenia dla rozwoju nauki, nowatorskiego charakteru, a wyniki są przedyskutowywane w świetle najnowszej literatury.

Asfiksja okołoporodowa jest niewątpliwie problemem klinicznym wymagającym natychmiastowej reakcji ze względu na długotrwałe oraz nieodwracalne skutki. Habilitantka szczegółowo opisuje przyczyny asfikcji okołoporodowej oraz kaskady zdarzeń, które prowadzą w konsekwencji do trwałego uszkodzenia mózgu. Opisuje też strategie terapeutyczne stosowane u noworodków w celu osłabienia skutków niedotlenienia mózgu. Z autoreferatu wynika, iż stosuje się przede wszystkim hipotermię, która jednakże korzystny efekt przynosi w przypadkach lekkiego i umiarkowanego niedotlenienia okołoporodowego. Wciąż poszukiwane są farmakologiczne sposoby leczenia niedotlenienia okołoporodowego, które z jednej strony miałyby korzystny efekt terapeutyczny a z drugiej nie indukowałyby niekorzystnych efektów ubocznych, co w przypadku noworodka i niedojrzałego układu nerwowego jest ważne, gdyż źle dobrana terapia może potencjalnie mieć wpływ na rozwój chorób ośrodkowego układu nerwowego w życiu dorosłym. W tym celu niezbędne jest wykonanie szeregu badań przedklinicznych, między innymi takich, jakie wykonuje Habilitantka wraz z zespołem.

W przedstawionym do oceny cyklu prac określono procesy neuro- i gliogenezy w modelach neonatalnej hipoksji-ischemii, badano wpływ maślanu sodu (inhibitor deacetylaz histonów) na przeżycie, powstawanie oraz różnicowanie komórek neuronalnych, a także na modulację reakcji zapalnej. Skupiono się także na molekularnych aspektach działania maślanianu sodu.

Autorka w swoich badaniach wykorzystwała dwa modele niedotlenienia, jeden ex vivo a drugi in vivo, co pozwoliło na wykonanie szeregu kompatybilnych ze sobą badań oraz dość spójne i szerokie opracowanie problemu badawczego. Wyniki uzyskane w obydwu modelach uzupełniają się nawzajem. Procesy neuro- i gliogenezy po hipoksji-ischemii są bardzo dobrze opisane w Autoreferacie, przekonywująco są przedyskutowane zarówno w kontekście istniejącej literatury jak i publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego. Głównym wnioskiem z badań przeprowadzonych przez Habilitantkę jest fakt, iż jako skutek niedotlenienia w okresie okołoporodowym zaburzone są przede wszystkim zmiany w progenitorach oligodendrocytów, oraz zmiany w strukturze otoczki mielinowej aksonów, przyczyniając się do nieprawidłowego przewodzenia impulsu nerwowego.

Wybór maślanu sodu jako czynnika mającego uchronić mózg przed zgubnymi skutkami niedotlenienia wydaje się być uzasadniony przede wszystkim przez fakt, iż jest to substancja naturalna, wytwarzana przez bakterie jelitowe człowieka, i zakres dawek bezpiecznych jest dość wysoki (do 300 mg/kg). Autorka jednakże nie podaje, czy wyższe dawki substancji nie były badane czy też indukują już ewentualne efekty niepożądane, oraz jaki jest ewentualny wpływ kilkukrotnych podań maślanu sodu.

Efekt ochronny maślanu sodu na skutki niedotlenienia został opisany w modelu in vivo asfikcji okołoporodowej. Wyniki opisano w trzech pracach i wykazano zmniejszenie indukowanego niedotlenieniem ubytku do 27.05 %, a także brak cyst w półkuli uszkodzonej,



które pojawiły się u zwierząt nie traktowanych substancją. Dodatkowo, obserwowano zwiększenie ilości neuroblastów, przywrócenie do prawidłowego poziomu liczby progenitorów oligodendrocytów. Podanie maślanu sodu nie miało jednakże wpływu na liczbę dojrzałych neuronów ziarnistych oraz oligodendrocytów w zakręcie zębatym hipokampa. Stymulowanie powstawania neuroblastów obserwowano też w drugim badanym obszarze-SVZ, jednakże nie odnotowano tam wpływu tej substancji na liczbę nowopowstałych progenitorów oligodendrocytów. Jako potencjalny mechanizm działania neuroprotektoryjnego maślanu sodu w modelu niedotlenienia okołoporodowego autorzy postulują udział neurotrofiny BDNF, receptora TrkB oraz acetylacji alfa-tubuliny. Nie wykazano natomiast związku działania neuroprotektoryjnego maślanu sodu z indukcją białek apoptotycznych.

Badania zostały przeprowadzone również pod kątem wpływu maślanu sodu na indukcję komórek mikrogleju. Tutaj również zaobserwowano mobilizację mikrogleju, skorelowane z tym wyciszenie stanu zapalnego i dezaktywację komórek mikroglejowych po dłuższym okresie czasu. Maślan sodu obniżał także w sposób znamieny poziom białek związanych z rozwojem stanu zapalnego.

W ostatnim etapie badań wykonano eksperymenty behawioralne u zwierząt dorosłych w celu określenia, jaki wpływ na określone parametry zachowania mają zastosowane procedury.

Wykonano szereg testów badających funkcje poznawcze oraz koordynację sensorymotoryczną. Wyniki badań nie są jednak optymistyczne, gdyż pomimo obserwowanego efektu neuroprotektoryjnego nie ma kompensacji i odbudowy sieci neuronalnej, co przejawia się zaburzeniami funkcji poznawczych w życiu dorosłym. W związku z czym konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie, których efektem będzie nie tylko efekt neuroprotektoryjny, ale również długofalowy efekt niwelujący deficyty w wyższych funkcjach poznawczych, będące konsekwencją niedotlenienia okołoporodowego. Warsztat merytoryczny oraz metodyczny Habilitantki pozwoli na dalsze zgłębianie mechanizmów odpowiedzialnych za te procesy, zapewne skutkując dalszymi ciekawymi rezultatami.

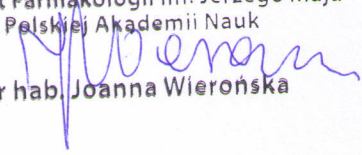
Publikacje są na bardzo wysokim poziomie, o czym świadczy też fakt, iż zostały nagrodzone zarówno przez Dyrektora IMDiK, jak i Wydział V Polskiej Akademii Nauk. Ponieważ przeszły pozytywnie wieloetapowy proces recenzji, wykonany zapewne przez wysokiej klasy specjalistów, więc ja jako recenzent dorobku naukowego nie będę dublować lub też podważać recenzji zewnętrznych, na podstawie których prace zostały opublikowane. Chciałam jednakże podkreślić fakt, iż stanowią one spójną i interesującą całość zgłębiającą tematykę badawczą opisaną szczegółowo przez Habilitantkę. Publikacje są metodycznie bogate, metody są bardzo zróżnicowane oraz dobrze opisane. Przedstawienie graficzne wyników jest bardzo staranne, większość jest udokumentowana wysokiej klasy zdjęciami wykonanymi na skrawkach barwionych fluorescencyjnie. Przedstawione western bloty są również bardzo przejrzyste, staranne. Rzetelność wykonanych badań nie budzi żadnych wątpliwości. Tematyka badań jest nowatorska.

Wniosek dotyczący dorobku i działalności naukowej, dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej Habilitantki.

Uważam, że zaprezentowany dorobek Habilitantki, dr Małgorzaty Nałęcz, jest wystarczający zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym w stosunku do wymagań stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę moją ocenę sylwetki naukowej Habilitantki wnioskuję do Rady Naukowej IMDiK o dopuszczenie Pani dr Małgorzaty Nałęcz do dalszych faz przewodu habilitacyjnego.

Kierownik
Zakładu Neurobiologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

Dr hab. Joanna Wierońska