Warszawa, 24 lutego 2016

Ocena rozprawy habilitacyjnej oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. Roberta Ostrowskiego

Podstawą recenzji pracy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr Roberta Ostrowskiego jest Autoreferat obejmujący informacje na temat aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej Kandydata, publikacje wskazane przez Kandydata jako osiągnięcie habilitacyjne oraz całość dorobku publikacyjnego Kandydata.

Praca zawodowa

Dr Robert Ostrowski ukończył studia medyczne na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (dziś Warszawski Uniwersytet Medyczny) w 1994r.
Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uzyskał w 2001r. na podstawie rozprawy pt.: „Wpływ koenzymu Q_{10} na obraz niedokrwienia w mózgowiu szczura spowodowanego podaniem endotelin." (promotor prof. dr n. med. Mieczysław Śmiałek, praca obroniona w Instytucie-Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie). Od 1995r pracował w ICMDiK PAN , początkowo w Zakładzie Neuropatologii na stanowisku asystenta, od 2000r w Pracowni Doświadczalnej Medycyny Nuklearnej ICMDiK PAN. Staż podoktorski odbywał w Zakładzie Neurochirurgii Ośrodka Nauk Medycznych Uniwersytetu Stanowego Luizjany w Stanach Zjednoczonych oraz w Zakładzie Fizjologii i Farmakologii Uniwersytetu Loma Linda w Kalifornii, gdzie od 2009r do 2011 był zatrudniony na stanowisku *assistant research professor*. Od 2012r pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Neuropatologii Doświadczalnej i Klinicznej IMDiK .

Ocena dorobku naukowego

Całościowy dorobek naukowy dr Roberta Ostrowskiego obejmuje łącznie 71 publikacji (sumaryczny IF=181.223, liczba cytowań bez autocytowań 945, Index Hirscha =18), w tym prac oryginalnych po doktoracie doliczyłam się 57 (w tym 7 prac z cyklu publikacji), 4 prace poglądowe, 4 rozdziały w opracowaniach monograficznych oraz 55 komunikatów zjazdowych.

Dorobek dr Roberta Ostrowskiego oceniam jako znaczący. W 9 pracach oryginalnych opublikowanych po doktoracie jest pierwszym autorem. Większość prac opublikowana jest w bardzo dobrych czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskiej (np. Stroke , Neurobiology of the Disease, Experimental Neurology). W większości prac spoza cyklu udział Habilitanta jest duży lub znaczący (ocenia się na 25-80%). Wzrost liczby publikacji z każdym rokiem świadczy o dużej aktywności naukowej . Podejmowane tematy badawcze świadczą o pełnym zaangażowaniu w kilku nurtach badań naukowych dotyczących patomechanizmu urazów i udarów mózgu.

Ocena przebiegu pracy naukowej

Zainteresowania Habilitanta obejmują w znacznej mierze tematykę chorób naczyniowych mózgu oraz badanie mechanizmów neuroprotekcyjnych.
W okresie przed doktoratem uczestniczył w badaniach toksykologicznych obejmujących encefalopatie i neuropatie wywołane tellurem i skwalenem. W tym samym czasie badał mechanizmy neuroprotekcyjnego działania koenzymu Q10 i hipotermii w uszkodzeniu niedokrwiennym wywołanym zatorem gazowym lub domózgowym podaniem endotelin.
Po doktoracie duża grupa prac obejmuje badania roli endotelin w udarze mózgu i zawale serca oraz badania różnych terapii neuroprotekcyjnych w chorobach naczyniowych mózgu, przede wszystkim w krwotoku podpajeczynówkowym i niedokrwieniu.
Publikowane przez Habilitanta prace dotyczą mechanizmów komórkowych uszkodzenia w sytuacji niedokrwienia np. rola receptora endoteliny w zawale serca i niedokrwieniu mózgu (w tym rolę leptyny i endoteliny -1 jako czynnika nasilającego stres oksydacyjny i uszkodzenie) (3 prace oryginalne) oraz krwotokach np. w krwotoku podpajęczynówkowym Habilitant badał rolę stresu oksydacyjnego w indukowaniu uszkodzenia neuronów (min role NADPH) oraz neuroprotekcyjny wpływ inhibitorów kinaz białkowych min kinazy

fosforylującej N-koniec białka Jun (*c-Jun N-terminal kinase*; JNK). W badaniach stosowano inhibitory farmakologiczne oraz krótkie interferujące RNA hamujące ekspresję poszczególnych genów. Habilitant badał również wpływ neuroprotekcyjny statyn i gazów anestetycznych. Wyniki zostały opublikowane w 7 publikacjach oryginalnych i 3 pracach poglądowych.

Drugim ważnym nurtem badań nad neuroprotekcją były badania obejmujące modele krwotoku śródmózgowego (10 publikacji oryginalnych), udaru niedokrwiennego (7 publikacji oryginalnych) oraz całkowitego niedokrwienia (2 publikacje oryginalne). Habilitant badał min procesy stresu oksydacyjnego i zapalenia i ich wpływ na rozległość wytworzonego uszkodzenia. Duża część badań dotyczy wpływu gazów anestetycznych oraz terapii tlenem hiperbarycznym w różnych modelach doświadczalnych (w krwotoku śródmózgowym, niedokrwieniu ogniskowym i całkowitym mózgu, transplantacji wysepek trzustki). Duży cykl prac (10 publikacji) jest poświęcony niedotlenieniu w okresie noworodkowym, mechanizmom uszkodzenia mózgu w przebiegu niedotlenienia i różnych terapii neuroprotekcyjnych (min zastosowanie izofluranu, hamowanie COX2, immunosupresja, inhibitory metaloproteinazy 9).

Podsumowując oceniam dorobek naukowy Habilitanta jako bardzo duży. Niewątpliwie najsilniej zajmują go tematy dotyczące chorób naczyniowych mózgu, ale temat objęty badaniami jest bardzo szeroki. Należy podkreślić rozległość zainteresowań Habilitanta oraz wnikliwość i konsekwencję poszukiwań obejmujące wiele substancji o potencjalnym działaniu neuroprotekcyjnym, zastosowanie wielu modeli doświadczalnych do wyjaśniania obserwowanych zjawisk, systematyczne poszukiwanie mechanizmów komórkowych działania neuroprotekcyjnego stosowanych środków. Niewątpliwie badania w których habilitant brał udział i które prowadził samodzielnie powiększyły w istotny sposób wiedzę na temat patomechanizmów niedokrwienia mózgu i krwotoków wewnątrzczaszkowych oraz roli terapii gazami anestetycznymi i tlenem hiperbarycznym w tych chorobach.

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna stanowi cykl 7 publikacji poświęconych mechanizmom neuroprotekcyjnego działania tlenu hiperbarycznego w doświadczalnych modelach krwotoku podpajęczynówkowego, udaru niedokrwiennego oraz urazu chirurgicznego mózgu. Publikacje cyklu są pracami o autorstwie zespołowym (2-7 autorów), w 4 z nich Habilitant jest

pierwszym autorem, w 3 drugim. Prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o wysokich współczynnikach oddziaływania. Łączny współczynnik *impact factor* dla tych publikacji wynosi 28,149. Z oświadczeń współautorów publikacji wynika ze Habilitant pełnił wiodącą rolę zarówno w tworzeniu koncepcji badania, wykonaniu i opracowywaniu wyników opublikowanych prac.

Przytaczam powyższe dane dla porządku i przyłożenia policzalnej miary dla oceny pracy habilitanta. Cykl prac poświęcony jest zbadaniu zagadnienia zastosowania metody leczniczej za pomocą podawania tlenu hiperbarycznego w uszkodzeniach mózgu o różnej etiologii, w których dochodzi do całościowej lub miejscowej hipoperfuzji i niedotlenienia tkanek mózgu. Od strony eksperymentalnej i metodologicznej oceniam wykonane prace bardzo dobrze.

Badania habilitanta wpisują się w obecne trendy poszukiwań działań neuroprotekcyjnych w udarach i po urazach mózgu. Brak naukowo potwierdzonych terapii neuroprotekcyjnych w udarach i urazach mózgu i rdzenia jest ciągłym wyzwaniem dla poszukiwań nowych możliwości leczenia, częściowo wymuszanym ciągle wzrastającą liczbą nowych zachorowań. Zarówno udary mózgu jak i urazy stanowią problem społeczny związany z wysoką śmiertelnością oraz dużym stopniem niesprawności pozostałym po zachorowaniu. Chorzy po przebytym udarze i urazie mózgu często są niezdolni do dalszej pracy i pełnienia funkcji społecznych, wymagają częściowej lub pełnej opieki oraz długotrwałego leczenia. Dostępne obecnie metody lecznicze pozwoliły w znacznym stopniu zmniejszyć śmiertelność, ale nie wpłynęły w znaczący sposób na niesprawność po udarach i urazach. Wynika to z nadal niedostatecznej wiedzy na temat patomechanizmów uszkodzenia mózgu, czego najlepszym dowodem są nieudane próby wdrażania celowanych metod leczniczych (np. przeciwzapalnych). Terapia tlenem hiperbarycznym (HBO) jest jedną z takich szeroko badanych metod neuroprotekcyjnych. Na przykład w opublikowanej niedawno metaanalizie dotyczącej badania wpływu tlenu hiperbarycznego w modelu zamknięcia tętnicy środkowej mózgu u myszy (PLosOne 2016;11(2):e0148324) stwierdzono, że taka terapia zmniejsza znacząco obszar martwicy i uszkodzenie motoryczne u zwierząt. W tym kontekście badania dr Ostrowskiego są nie tylko poznawczo ciekawe, ale posiadają aspekt praktyczny, stwarzający podstawy wykorzystania HBO w klinice. Cykl prezentowanych prac obejmuje zarówno badanie bezpośredniego wpływu terapii tlenem hiperbarycznym na przeżycie i stopień uszkodzenia w kolejnych modelach eksperymentalnych, jak również badanie

wybranych mechanizmów poprzez które terapia może osiągać swoje neuroprotekcyjne efekty.

Autorzy oceniali korzystny efekt HBO, jako procedury leczniczej w krwotoku podpajęczynówkowym , całkowitym niedokrwieniu mózgu oraz efekt zabezpieczający komórki nerwowe przed uszkodzeniem w procedurze pre-*conditioning* w przypadku urazów chirurgicznych mózgu i całkowitego niedokrwienia mózgu.

Do najważniejszych osiągnieć według mnie należą:

1. Pokazanie mechanizmów korzystnego wpływu HBO na śmiertelność zwierząt i uszkodzenie mózgu w doświadczalnym modelu krwotoku podpajęczynówkowego. Autorzy pracy pokazali, że HBO zmniejsza ciśnienie wewnątrzczaszkowe, poprawiając tym samym przepływ mózgowy oraz perfuzję tkankową i zmniejsza stopień niedokrwienia i niedotlenienia mózgu. Czynnikiem, poprzez który może zachodzić korzystne działanie HBO jest zmniejszenie ekspresji czynnika transkrypcyjnego HIF-1 i apoptozy oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego.
2. Pokazanie, że HBO zastosowane przed urazem chirurgicznym mózgu lub całkowitym niedokrwieniem mózgu zmniejsza deficyt neurologiczny i obrzęk mózgu poprzez zmniejszenie ekspresji indukowalnej COX2, czynnika transkrypcyjnego HIF-1 oraz poprzez zmniejszenie aktywności MMP9. Hamowanie COX2 znosiło efekt HBO wskazując na mechanizm indukcji COX2 jako jeden z podstawowych z uszkodzeniem przewlekłym po globalnym niedokrwieniu lub urazie chirurgicznym mózgu.
3. Zbadanie późnego zastosowania terapii HBO w modelu zamknięcia tętnicy środkowej mózgu (3 i 48 godzin po niedokrwieniu). Oprócz niewątpliwie korzystnego efektu HBO w niedokrwieniu (zmniejszenie ogniska zawałowego, poprawa deficytu neurologicznego) pokazano, że HBO aktywuje procesy naprawcze (wzrost ekspresji CREB, zwiększenie proliferacji komórek w okolicy ogniska oraz w hipokampie).

Wszystkie prezentowane badania są niewątpliwie nowatorskie i przynoszą efekty praktyczne.

Przedstawiono niebadane do tej pory mechanizmy działania HBO w różnych typach uszkodzenia mózgu, włączając po raz pierwszy wczesny okres doświadczalnego SAH. Pokazano korzystny efekt HBO zastosowanego w różnych sekwencjach czasowych od

uszkodzenia – w okresie ostrym i przewlekłym od uszkodzenia wskazując na korzystne działanie HBO rozpoczętego 48 godzin po uszkodzeniu. Wskazanie, że zastosowanie HBO przed zadziałaniem czynnika uszkadzającego tzw. hartowanie, przynosi korzystne efekty w uszkodzeniu wywołanym globalnym niedokrwieniem lub urazem chirurgicznym może mieć praktyczne zastosowanie neuroprotekcyjne np. przed planowanymi operacjami neurochirurgicznymi oraz kardiologicznymi, gdzie istnieje duże ryzyko nagłego zatrzymania krążenia.

Ocena działalności dydaktyczno-organizacyjnej

Habilitant po obronie doktoratu był przez lat na stażu podoktorskim oraz na stypendium w Uniwersytecie Loma Lindy w Kaliforni, w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Pracował tam do 2012 r . W czasie stażu i stypendium Habilitant był współkierownikiem grantu przyznanego w konkursie międzywydziałowym Uniwersytetu Loma Lindy w latach 2011-2012, ponadto był wykonawcą 4 innych grantów przyznanych przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke w latach 2006-2011. Brał udział w konferencjach międzynarodowych (55 doniesień zjazdowych), wygłaszał referaty i wykłady. Jest członkiem komitetu redakcyjnego dwóch czasopism zagranicznych Medical Gas Research, BioMed Central, od 2010r. i Translational Stroke Research, od 2013r. W ramach pracy dydaktycznej prowadził wykłady na kursach organizowanych na Uniwersytecie Loma Lindy (kursy z neuropatologii i patofizjologii, kursy letnie dla studentów). Był 8 razy opiekunem studentów w czasie praktyk wakacyjnych oraz jednokrotnie opiekunem pomocniczym w trakcie przewodu doktorskiego. Podsumowując można uznać działalność dydaktyczną habilitanta za dobrą i wystarczającą. Szczególnie aktywnie Habilitant zajmuje się recenzowaniem publikacji naukowych (z załączonego wykazu wynika że recenzuje publikacje w ponad 30. czasopismach min. w Brain Research, Neuropharmacology, Neuroscience). Świadczy to pośrednio o uznaniu, jakim cieszy się praca naukowa Habilitanta w środowisku naukowym. Jest członkiem Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich.

Wnioski końcowe

Podsumowując stwierdzam, że dorobek naukowy i dydaktyczny dr Robert Ostrowski spełnia wszystkie formalne i tradycyjne wymogi stawiane osobom ubiegającym się o tytuł doktora habilitowanego. Całościowy dorobek naukowy wskazuje, że jest on bardzo aktywnym naukowcem zaangażowanym przede wszystkim w badanie mechanizmów neuroprotekcji. Na

podkreślenie zasługuje bardzo duża liczba publikacji zarówno przedstawiających oryginalne doniesienia naukowe jak również monografii i prac przeglądowych przedstawiających syntezę rozważanych zagadnień. W pracy naukowej Habilitanta daje się wyodrębnić konsekwentnie realizowane poszukiwania nowych środków mogących działać neuroprotekcyjnie oraz badanie ich mechanizmów działania, szczególnie w chorobach naczyniowych mózgu. Habilitant wykazuje również zdolności do kierowania zespołem badawczym, oraz do pozyskiwania grantów i kierowania całościowymi projektami naukowymi.

Wobec powyższego zgłaszam wniosek o dopuszczenie dr Roberta Ostrowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

dr hab. Iwona Kurkowska-Jastrzębska