

Prof. dr hab. Maciej Zabel  
Katedra Histologii i Embriologii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

**Recenzja dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego  
„Wpływ wybranych substancji chemicznych na zaburzenia  
homeostazy wapnia i cynku w hodowli pierwotnej neuronów ziarnistych  
mózdżku szczura" w postępowaniu habilitacyjnym  
dr n. med. Elżbiety Ziemińskiej**

Przedłożona opinia opracowana została na podstawie przekazanych dokumentów, w tym autoreferatu, dorobku naukowego, publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego oraz opiniach wyrażanych przez współpracowników ocenianego i specjalistów z innych ośrodków.

Dr Elżbieta Ziemińska ma 54 lata. Ukończyła wydział Biologii UW, Kierunek Biologia Środowiska w 1993 roku uzyskując tytuł magistra. Po studiach podjęła pracę w Pracowni Immunologii Leukocytów i Płytek Krwi w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Od 1995 roku pracuje w Pracowni Farmakoneurochemii Zakładu Neurochemii w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2006 roku na podstawie pracy pt. „Mechanizmy ekscytotoksyczności w neurotoksycznym działaniu homocysteiny" (promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Łazarewicz). W 1998 roku odbyła staż szkoleniowy w Zakładzie Toksykologii Instytutu Karolinska w Sztokholmie.

Jako osiągnięcie naukowe dr Ziemińska przedstawiła cykl 6 prac zatytułowany „Wpływ wybranych substancji chemicznych na zaburzenia homeostazy wapnia i cynku w hodowli pierwotnej neuronów ziarnistych mózdzku szczura”.

Jak podaje autorka, co potwierdzają pozostali współautorzy, jej wkład w publikacjach stanowiących osiągnięcie był znaczący i wiodący, wynosi ponad 60% (40-75%). W 5 pracach jest pierwszym autorem a pozostałej jednej drugim. Prace opublikowane są w uznanych czasopismach specjalistycznych o IF ponad 3,5 (w jednym przypadku 2,7), co świadczy o wysoki poziomie przedstawionych prac.

Są to publikacje:

1. Toczyłowska B, Ziemińska E, Goch G, Milej D, Gerega A, Liebert A (2014) Neurotoxic effects of indocyanine green - cerebellar granule cell culture viability study. *Biomed Opt Express*. 5(3): 800-816.
2. Ziemińska E, Stafiej A, Strużyńska L (2014) The role of the glutamatergic NMDA receptor in nanosilver-induced neurotoxicity in primary cultures of cerebellar granule cells. *Toxicology*, 315: 38-48.
3. Ziemińska E, Stafiej A, Toczyłowska B, Lazarewicz JW (2014) Bastadin 12 and ryanodine reveal similarities between thapsigargin- and tetrabromobisphenol A induced intracellular Ca<sup>2+</sup> release in cultured cerebellar granule cells. *J Physiol Pharmacol*, 65(5): 679-686.
4. Ziemińska E, Stafiej A, Toczyłowska B, Albrecht J, Lazarewicz JW (2015) Role of Ryanodine and NMDA Receptors in Tetrabromobisphenol A-Induced Calcium Imbalance and Cytotoxicity in Primary Cultures of Rat Cerebellar Granule Cells. *Neurotox Res*, 28(3): 195-208
5. Ziemińska E, Toczyłowska B, Stafiej A, Lazarewicz JW (2010) Low molecular weight thiols reduce thimerosal neurotoxicity in vitro: Modulation by proteins. *Toxicology*, 276: 154-163.
6. Ziemińska E, Strużyńska L (2016) Zinc Modulates Nanosilver-Induced Toxicity in Primary Neuronal Cultures, *Neurotox Res*. 29(2): 325-43.

Wspólnym zagadnieniem przedstawianym w osiągnięciu, jak podaje autorka, jest ocena zaburzeń homeostazy wapnia i cynku w neuronach, i ich wpływu na

przeżywalność komórek poddanych działaniom wybranych substancji o przypuszczalnym potencjale neurotoksycznym, na modelu pierwotnych hodowli neuronów ziarnistych mózdzku szczura. Analiza publikacji wskazuje, że tak jest w istocie. Szczegółowa ocena przedstawionych publikacji została zweryfikowana przez recenzentów specjalistycznych czasopism naukowych. Wyniki prac zostały zebrane i drobiazgowo przedyskutowane w autoreferacie. Na podkreślenie zasługuje także nowoczesny i adekwatny warsztat badawczy (pierwotne hodowle komórkowe, mikroskopia konfokalna, ocena wewnątrzkomórkowego stężenia jonów i produkcja wolnych rodników, spektroskopia NMR i in.). Czytając autoreferat nie zawsze jest jasne, co jest faktycznym osiągnięciem autorki, a co wiadomo na podstawie piśmiennictwa, co nieco utrudniało ogólną ocenę dorobku ocenianej. Niemniej jednak przedstawione opracowanie dotyczące osiągnięcia naukowego świadczy o dogłębnej i szerokiej wiedzy dr Ziemińskiej w zakresie toksyczności neuronów.

Za nowatorskie można uznać opracowanie warunków hodowli pierwotnej neuronów ziarnistych mózdzku szczura do badań nad neurotoksycznością i zwrócenie uwagi na możliwości interakcji składników medium z dodawanymi nowymi substancjami. Twórczym wkładem jest wykazanie, że nie wszystkie substancje neurotoksyczne powodujące zmiany homeostazy wapnia i/lub cynku wywołują uszkodzenie neuronów zależne od zaburzeń tych jonów, a także że w przypadku ekspozycji na nanocząsteczki srebra, jony cynku mają działanie cytoprotekcyjne. Ponadto nowatorskim jest wykazanie, że toksyczne działanie tetrabromobisfenolu-A oraz nanocząsteczek srebra prowadzi do zaburzeń w regulacji wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia a mechanizm ten uzależniony jest od receptorów NMDA.

Poza osiągnięciem habilitacyjnym dr Ziemińska jest autorem 23 publikacji naukowych, w tym 12 po uzyskaniu stopnia doktora. Jej prace opublikowane są w uznanych międzynarodowych czasopismach specjalistycznych, m.in. Bioorg Med Chem Lett, Neurochem Int, Neurosignals, Brain Res Bull, J Neurochem, Neurochem Res, Biochem Biophys Acta. W publikacjach tych autorka zasadniczo zajmowała się zagadnieniami związanymi z funkcjonowaniem neuronów, w tym głównie w aspekcie neurotoksyczności. Były to ciekawe badania związane m.in. z rolą jonów wapnia w uwalnianiu wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych (tzw. CICR) oraz rolą megakanałów i dysfunkcji mitochondrialnych w neurotoksyczności wywołanej glutaminą. Z innych prac warto wymienić prace o neurotoksycznym działaniu homocysteiny, w których dr Ziemińska opisała mechanizm tego procesu. Stosując technikę spektroskopii NMR wykazała, że działanie tzw aminokwasów protekcyjnych w działaniu timerosalu nie jest wynikiem procesów wewnątrzkomórkowych a interakcją tych związków w medium hodowlanym. Na uwagę zasługuje fakt licznej współpracy dr Ziemińskiej z ośrodkami wewnątrz instytutu jak i poza nim, co wzbogaca jej możliwości metodyczne i umożliwia głębszą analizę przeprowadzanych eksperymentów.

Badania wykonywała w ramach projektów badawczych KBN i NCN, w których dwukrotnie była kierownikiem, a w pozostałych przypadkach głównym wykonawcą. Za badania naukowe uzyskała w 2011 roku nagrodę Dyrektora Instytutu.

Podsumowanie bibliometryczne jej dorobku naukowego:

- liczba publikacji 29, w tym przed - 11, a po uzyskaniu stopnia doktora 12, z czego 6 przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne,
- IF wszystkich publikacji wynosi ponad 70, w tym po uzyskaniu stopnia doktora 26 i

dodatkowo IF 20 publikacji przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne,

- liczba cytowań wg Wos (bez autocytowań) wynosi 394 a indeks H wynosi 13,

- na konferencjach krajowych i międzynarodowych przedstawiła 62 doniesienia.

Ponadto na zaakcentowanie zasługuje jej działalność szkoleniowa studentów i lekarzy w trakcie specjalizacji z licznych uczelni warszawskich, opieka naukowa nad pracą magisterską, szkolenie doktorantów oraz występowanie w roli opiekuna pomocniczego w postępowaniu doktoranckim. Wykonuje recenzje publikacji, ekspertyzy naukowe oraz badania pomocnicze dla innych jednostek naukowych w ramach projektów badawczych.

### **Podsumowanie**

Dr Elżbieta Ziemińska jest doświadczanym i cenionym oraz uznanym specjalistą w zakresie neurobiologii a szczególnie neurotoksyczności. Przedstawione osiągnięcie habilitacyjne oparte jest na dojrzałej koncepcji, zostało bardzo starannie wykonane w oparciu o uznane metody naukowe i wnosi nowe informacje na temat znaczenia jonów wapnia i cynku w mechanizmie neurotoksyczności. Jej dorobek naukowy zawiera wiele cennych publikacji, które podobnie jak osiągnięcie habilitacyjne stanowią twórczy wkład do zrozumienia procesu neurotoksyczności, co uzasadnia nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Zwracam się więc do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN o prowadzenie dalszego postępowania w sprawie nadania dr n. med. Elżbiety Ziemińskiej stopnia doktora habilitowanego.

Poznań, 6. 01. 2017

