

**UCHWAŁA ZAWIERAJĄCA OPINIĘ I OCENĘ
DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO
DOKTOR NAUK MEDYCZNYCH ELŻBIETY ZIEMIŃSKIEJ,
ADIUNKTA W PRACOWNI FARMAKONEUROCHEMII
ZAKŁADU NEUROCHEMII
INSTYTUTU MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. M. MOSSAKOWSKIEGO PAN W WARSZAWIE**

Ocena dokonana w dniu 6 lutego 2017 r. przez Komisję Habilitacyjną powołaną przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w dniu 12 września 2016 roku w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, wszczętego w dniu 13 maja 2016 roku w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

Komisja habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący komisji: **prof. dr hab. Andrzej Pilc**

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Sekretarz komisji: **dr hab. Agata Adamczyk**

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej

im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Recenzenci: **dr hab. Radosław Rola**

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

prof. dr hab. Maciej Zabel

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. Paweł Pomorski

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w
Warszawie

Członkowie komisji: **dr hab. Paweł Tabakow**

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. Teresa Zalewska

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej

im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Komisja zapoznała się z materiałami dotyczącymi działalności naukowej, dydaktycznej oraz zawodowej dr. n. med. Elżbiety Ziemińskiej oraz z opiniami recenzentów:

dr hab. Radosława Roli

z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr hab. Maciej Zabła

z Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr hab. Pawła Pomorskiego

z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie

Komisja Habilitacyjna po zapoznaniu się z dokumentacją oraz nadesłanymi recenzjami przedstawia zbiorczą opinię i ocenę dotyczącą osiągnięcia naukowego, będącego przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, dorobku naukowego oraz innych osiągnięć.

INFORMACJE OGÓLNE – PRZEBIEG DZIAŁALNOŚCI ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ

Dr. n. med. Elżbieta Ziemińska w roku 1993 ukończyła studia magisterskie na wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, specjalizując się w Biologii Środowiskowej, wykonując pracę magisterską pt. "Skażenie kadmem i cynkiem myszy leśnej i nornicy rudej w strefie oddziaływań emisji huty cynku Miasteczko Śląskie" w Zakładzie Ekologii Instytutu Zoologii pod kierunkiem prof. dr hab. Kazimierza Dobrowolskiego. Po studiach dr Ziemińska 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 (IMDiK PAN) w Warszawie. Pracę doktorską dr Ziemińska wykonała w Zakładzie Neurochemii tego Instytutu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Jerzego Łazarewicza. Pracę zatytułowaną "Mechanizmy ekscytotoksyczności w neurotoksycznym działaniu homocysteiny" obroniła w 2006 roku uzyskując stopień doktora nauk medycznych. W 1998 roku odbyła czteromiesięczny staż szkoleniowy dotyczący metod zakładania i prowadzenia pierwotnej hodowli komórek ziarnistych mózdzku w Zakładzie Toksykologii Instytutu Karolinska w Sztokholmie. Po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych Habilitantka kontynuowała pracę w Pracowni Farmakoneurochemii Zakładu Neurochemii IMDiK PAN gdzie pracuje do chwili obecnej, zatrudniona na stanowisku adiunkta.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dorobek naukowy dr Elżbiety Ziemińskiej to przede wszystkim prace eksperymentalne poświęcone spójnej tematyce badawczej dotyczącej mechanizmów neurotoksyczności oraz zmierzające do wyjaśnienia znaczenia różnych substancji chemicznych w zaburzeniach homeostazy wapnia i cynku w modelu pierwotnej hodowli neuronów ziarnistych mózdku.

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 28 artykułów (22 publikacje poza osiągnięciem habilitacyjnym) opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science. W 9 pracach dr Ziemińska jest pierwszym autorem, natomiast w 4 drugim współautorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (wg ISI Web of Science, zgodnie z rokiem opublikowania) publikacji Habilitantki wynosi $IF = 72,407$ (punktacja KBN/MNiSW=385). Liczba cytowań (wg bazy ISI Web of Science) wynosi 394 (bez autocytowań), zaś indeks Hirscha = 13. Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 11 prac. Sumaryczny współczynnik oddziaływania publikacji dr Ziemińskiej przed doktoratem wynosi $IF = 25,051$. Habilitantka brała również czynny udział w konferencjach krajowych i zagranicznych, jest współautorem 62 doniesień zjazdowych, z których 48 przedstawiono na konferencjach międzynarodowych przy czym pierwszym autorem była w 43 z nich. Ponadto dr Ziemińska jest autorem 2 monografii w czasopismach innych niż znajdujące się w bazie Journal of Citation Reports. **Profesor Paweł Pomorski** zwraca uwagę na wysoki indeks Hirscha Kandydatki w stosunku do liczby cytowań, co świadczy o publikacji „wielu solidnych prac”, a za jedyny słaby punkt dorobku dr Elżbiety Ziemińskiej uważa krótki trzymiesięczny staż zagraniczny, który Habilitantka ocenia jako długotrwały.

Profesor Radosław Rola podkreśla, że „Kluczową dla całego cyklu badań jest praca pt. *Neurotoxic effects of indocyanine green - cerebellar granule cell culture viability study*, opublikowana w *Biomedical Optics Express* w 2014 roku. Bazując na danych literaturowych, z których wynika, że środki kontrastowe stosowane w badaniach obrazujących zarówno zmiany morfologiczne w OUN (gadolina) jak i zaburzenia perfuzji mózgu z towarzyszącym uszkodzeniem bariery krew-mózg (indocyjanina - ICG) nie zostały dotychczas przebadane pod kątem toksycznego wpływu na neurony, Habilitantka wykazała, że ICG w wysokich stężeniach działa szkodliwie na komórki ziarniste mózdku, a proces ten jest związany z tworzeniem oligomerów ICG w roztworach wodnych. Przeprowadzone jednocześnie badania *ex vivo* nad procesem

oligomeryzacji ICG wykazały że obecność jonów wapnia jest kluczowa dla zmian właściwości fizykochemicznych ICG, a mechanizmem pierwotnym odpowiedzialnym za neurotoksyczność ICG są zaburzenia homeostazy wapniowej. Kolejne badania Habilitantki dotyczące toksyczności nanocząstek srebra (NAg) wykazały, że neurotoksyczność NAg związana jest z aktywacją receptorów NMDA i zależnym od tego receptora napływem jonów wapnia do komórek oraz mobilizacją wapnia wewnątrzkomórkowego, jak również z dysfunkcją mitochondriów i wzrostem poziomu wolnych rodników. Udział receptora NMDA wykazano również w mechanizmach neurotoksyczności tetrabromobisfenolu A (TBBPA). Badania Habilitantki nad homeostazą cynkową po raz pierwszy wykazały wpływ NAg na poziom cynku w cytozolu neuronów. **Profesor Maciej Zabel** podkreśla, że badania dr Elżbiety Ziemińskiej „*opublikowane zostały w uznanych międzynarodowych czasopismach specjalistycznych*”.

OCENA DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ I ORGANIZACYJNEJ

Analiza dorobku naukowego Habilitantki wskazuje na jej ukierunkowanie na pracę badawczą będącą główną, wręcz dominującą nad pracą dydaktyczną i popularyzatorską, płaszczyzną jej aktywności zawodowej. Działalność dydaktyczna dr Ziemińskiej polegała przede wszystkim na szkoleniu studentów i lekarzy w trakcie specjalizacji z licznych uczelni warszawskich, opiece naukowej nad pracą magisterską oraz szkoleniu doktorantów. Dr Ziemińska sprawowała opiekę naukową nad studentami z Wydziału Chemii Politechniki Warszawskiej (2 osoby), z Wydziału Nowych Technologii i Chemii Wojskowej Akademii Technicznej (2 osoby) oraz z Biotechnologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (1 osoba), a także opiekę naukową nad pracą magisterską 1 magistranta z Uniwersytetu Warszawskiego. Ponadto dr Ziemińska uczestniczyła w szkoleniu dwojga doktorantów w Zakładzie Neurochemii IMDiK PAN. Obowiązki dydaktyczne dr Ziemińskiej obejmują również funkcję promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim. Aktywność organizacyjna Habilitantki znajduje odzwierciedlenie we wspólnych projektach badawczych. Habilitantka bierze udział w badaniach metabolomicznych związanych z zaburzeniami lipidowymi w patogenezie stwardnienia rozsianego we współpracy z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (Klinika Neurologii WUM). Dr Ziemińska uczestniczy również we wspólnym projekcie Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN oraz Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie zaburzeń lipidowych i ich roli w patogenezie i wczesnej diagnostyce sarkoidozy. Ponadto, Kandydatka wykonuje recenzje

publikacji, ekspertyzy naukowe oraz badania pomocnicze dla innych jednostek naukowych w ramach projektów badawczych. Brała udział w realizacji 10 projektów badawczych, w dwóch z nich jest kierownikiem, a w pozostałych 8 projektach była głównym wykonawcą lub wykonawcą.

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Za działalność naukową dr Elżbieta Ziemińska uzyskała w 2011 roku Nagrodę Dyrektora IMDiK PAN za publikację pt. „Low molecular weight thiols reduce thimerosal neurotoxicity in vitro: Modulation by proteins” *Toxicology*. 2010 Oct 29;276(3):154-63.

OCENA CYKLU PUBLIKACJI ZŁOŻONYCH, JAKO OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Osiągnięcie stanowiące podstawę dla przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego zatytułowane przez autorkę "Wpływ wybranych substancji chemicznych na zaburzenia homeostazy wapnia i cynku w hodowli pierwotnej neuronów ziarnistych mózdzku szczura" jest udokumentowane cyklem 6 oryginalnych publikacji opublikowanych w latach 2005-2015, w czasopiśmie o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 20,706$ i przynoszących 177 punktów według statystyki MNiSW. Jak pisze **Profesor Pomorski** „wszystkie prace ukazały się w renomowanych czasopiśmie”, cytowane były 32 razy, duży oddźwięk wzbudziła przede wszystkim praca pt, "The role of the glutamatergic NMDA receptor in nanosilver-evoked neurotoxicity in primary cultures of cerebellar granule cells" uzyskując w ciągu dwóch lat 11 cytacji. Wspólnym zagadnieniem przedstawianym w osiągnięciu 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. **Profesor Paweł Pomorski** podkreśla, że: „W odróżnieniu od doświadczeń tego typu, wykonywanych na hodowlach skrawków mózgu czy też *in vivo*, autorka nie miała wątpliwości, czy obserwowany sygnał pochodzi z neuronów, czy też innych komórek Ośrodkowego Układu Nerwowego (np. komórek gleju). Nasuwa się jednak pytanie, czy weryfikacja wyników metodami *in vivo* nie byłaby sensowną kontynuacją podjętych prac. Trochę brakuje w załączonym materiale odniesienia do rzeczywistych stężeń badanych substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym osób ekspozowanych na badane substancje.” **Profesor Maciej Zabel** stwierdza, że: „Na podkreślenie zasługuje nowoczesny i adekwatny warsztat

badawczy (pierwotne hodowle komórkowe, mikroskopia konfokalna, ocena wewnątrzkomórkowego stężenia jonów i produkcja wolnych rodników, spektroskopia NMR i in.)". **Profesor Zabel** również zwraca uwagę na nowatorski charakter badań: „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.” Na nowatorski charakter badań zwraca również uwagę **Profesor Radosław Rola**, który podkreśla, że Habilitantka „W swoich eksperymentach wykazała po raz pierwszy, że po inkubacji komórek z nanocząstkami srebra w stężeniach toksycznych dochodzi do bardzo istotnego wzrostu poziomu cynku w cytozolu, z jednoczesnym istotnym spadkiem całkowitej zawartości cynku w lizatach komórkowych. W kolejnym etapie badań Habilitantka wykazała neuroprotektoryjne działanie jonów cynku w stosunku do komórek ziarnistych mózdzku, związany z hamowaniem aktywacji receptorów NMDA. Jednocześnie wyniki jej badań wskazują na neurotoksyczne efekty niedoboru cynku związane ze spadkiem potencjału błonowego mitochondriów i istotnym wzrostem ilości generowanych wolnych rodników tlenowych.”

Profesor Paweł Pomorski po szczegółowej analizie i dyskusji prac składających się na Osiągnięcie Habilitantki stwierdza, że „Wszystkie jego wątpliwości nie umniejszają znaczenia osiągniętych wyników i dotyczą raczej wątków pobocznych, pojawiających się w pracach dr Ziemińskiej niż głównych zagadnień ocenianego Osiągnięcia.”

Profesor Radosław Rola wyraził opinię, że „jednotematyczny cykl publikacji wskazany przez Habilitantkę jako osiągnięcie wnosi istotny, oryginalny i ważny wkład do wiedzy światowej, a zaplanowane, przeprowadzone i przeanalizowane przez Habilitantkę eksperymenty jak również będące ich efektem publikacje wskazują na to, że dr n. med. Elżbieta Ziemińska jest w pełni dojrzałym pracownikiem nauki zasługującym na pozycję samodzielnego pracownika naukowego”. **Profesor Maciej Zabel** również wyraża opinię, że „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.”

PODSUMOWANIE

Recenzenci, po zapoznaniu się z całością dostarczonej przez Habilitantkę dokumentacji związanej z jej dorobkiem naukowym zgodnie uznali, że dr n. med. Elżbieta Ziemińska spełnia wszystkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego i wnioskuje o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Po zapoznaniu się z otrzymanymi materiałami oraz opiniami recenzentów, członkowie Komisji Habilitacyjnej stwierdzają, że dr n. med. Elżbieta Ziemińska spełniła kolejny warunek realizacji przewodu habilitacyjnego, określony w art. 16. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, jakim jest pozytywna ocena dotychczasowego dorobku naukowego i przedłożonego do recenzji cyklu publikacji.

Członkowie Komisji Habilitacyjnej przedstawiają podjętą w głosowaniu jawnym uchwałę o skierowaniu do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosku o nadanie dr. n. med. Elżbiecie Ziemińskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna.

Warszawa, dnia 6 lutego 2017 r.

Przewodniczący Komisji Habilitacyjnej
prof. dr hab. Andrzej Pilc


.....

Sekretarz Komisji Habilitacyjnej
dr hab. Agata Adamczyk


.....