

## **Ocena dorobku zawodowego oraz osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem habilitacji dr n. med. Grzegorza A. Czapskiego**

### **Przebieg pracy zawodowej**

Grzegorz Czapski ukończył studia wyższe na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej i uzyskał tytuł magistra biotechnologii w roku 1996. Pracę naukową rozpoczął w 1999 r., w Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej (od roku 2002 Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej) Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, w Zakładzie Komórkowej Transdukcji Sygnału kierowanym przez prof. Joannę Strosznajder, gdzie pracuje do tej pory. W pierwszym okresie tematyka pracy naukowo-badawczej Habilitanta dotyczyła roli wolnych rodników i stresu oksydacyjnego w patogenezie różnych chorób. Następnie Habilitant rozpoczął badania nad procesami zachodzącymi w mózgu w warunkach ogólnoustrojowej aktywacji układu odpornościowego. Wyniki tych badań zostały przedstawione w postaci pracy doktorskiej „Udział tlenu azotu w uszkodzeniu komórek śródbłonna naczyniowego i mózgu w stresie oksydacyjnym wywołanym lipopolisacharydem”, obronionej w roku 2005 (promotorem pracy była prof. Joanna Strosznajder). Wyniki badań przedstawionych w doktoracie wykazały aktywację w warunkach doświadczenia zależnej od PARP-1 translokacji AIF z mitochondriów do jądra, przebiegającej bez aktywacji apoptozy zależnej od kaspaz, i udokumentowały decydującą rolę PARP w regulacji ekspresji genów w mózgu w czasie systemowej reakcji zapalnej. W roku 2008 Habilitant uzyskał z MNiSW finansowanie własnego projektu badawczego zatytułowanego „Rola kinaz cyklinozależnych w molekularnych mechanizmach choroby Alzheimera”. Grant ten umożliwił mu rozpoczęcie badań nad rolą kinazy cyklinozależnej 5 (CDK5) w chorobach neurodegeneracyjnych. Wyniki dotyczące tego zagadnienia zostały opublikowane m.in. w 4 pracach oryginalnych tworzących cykl habilitacyjny. Obecnie (do 2015) jest Habilitant jest kierownikiem projektu NCN OPUS zatytułowanego „Analiza udziału CDK5 w procesach zapalnych w eksperymentalnym modelu choroby Alzheimera”, w ramach którego kontynuuje badania będące przedmiotem pracy habilitacyjnej.

Ponadto Habilitant włącza się z bardzo dobrym skutkiem w realizację kilku innych projektów badawczych prowadzonych w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej i innych instytucjach badawczych. Między innymi uczestniczy w badaniach dotyczących molekularnych mechanizmów starzenia się mózgu, a zwłaszcza roli stresu oksydacyjnego i interakcji PARP-1 i GSK-3 $\beta$ . Uczestniczy w projekcie dotyczącym roli NOS w patomechanizmie choroby Alzheimera (projekt kierowany przez prof. Joannę Strosznajder), oraz projekcie dotyczącym neurotoksycznego działania ołowiu (projekt dr Ireny

Baranowskiej-Bosiackiej z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego). Habilitant, dzięki programowi współpracy naukowej pomiędzy Polską Akademią Nauk i Królewską Holenderską Akademią Nauk, odbywa dwukrotnie (w 2000 i 2003 roku) kilkumiesięczny staż naukowy w Zakładzie Biochemii Lipidów na Uniwersytecie w Utrechcie, pracując tam pod kierunkiem prof. Karela W.A. Wirtza. Habilitant uczestniczy również w projektach dotyczących analizy właściwości antyoksydacyjnych różnych grup związków. Na podkreślenie zasługuje fakt, że udział w tych wszystkich projektach badawczych owocuje licznymi wartościowymi publikacjami naukowymi, których autorem i współautorem jest Habilitant.

### **Dorobek publikacyjny.**

Habilitant jest autorem bądź współautorem 26 publikacji w periodykach naukowych, w tym 22 oryginalnych publikacji doświadczalnych, oraz autorem rozdziału w monografii książkowej. Przed uzyskaniem doktoratu Habilitant opublikował 8 prac w czasopismach o łącznym IF ~15, w tym 5 jako pierwszy autor. Po uzyskaniu doktoratu Habilitant opublikował 18 prac w czasopismach o łącznym IF ~49, w tym 8 jako pierwszy autor. Łączna liczba cytowań prac, których współautorem jest Habilitant wynosi ~200, a jego aktualny indeks Hirscha wynosi 9. Habilitant jest autorem i współautorem licznych doniesień konferencyjnych, w tym 9 ustnych i 26 plakatowych jako pierwszy/prezentujący autor.

### **Inne osiągnięcia zawodowe.**

**Nagrody i wyróżnienia.** Habilitant jest laureatem Nagrody Zespołowej Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk (w roku 2012), za prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego. Ponadto jest laureatem 2 nagród Dyrektora IMDiK PAN za osiągnięcia naukowe (w roku 2011 i 2012), a jego praca doktorska była wyróżniona przez Radę Naukową IMDiK (w roku 2005). Habilitant jest również laureatem 12 stypendiów naukowych umożliwiających udział w międzynarodowych konferencjach naukowych.

**Projekty grantowe.** Habilitant jest kierownikiem dwu własnych projektów grantowych MNiSW/NCN: „Rola kinaz cyklinozależnych w molekularnych mechanizmach choroby Alzheimera” (2008-2010) oraz „Analiza udziału CDK5 w procesach zapalnych w eksperymentalnym modelu choroby Alzheimera” (2012-2015). Ponadto, Habilitant był głównym wykonawcom w 7 innych projektach badawczych.

**Zagraniczne staże naukowe.** W latach 2000 i 2003 Habilitant odbył kilkumiesięczne staże naukowe (łącznie 8 miesięcy) w Department of Biochemistry of Lipids, Centre for Biomembranes and Lipid Enzymology, Institute of Biomembranes, Utrecht University, pracując pod kierunkiem prof. Karela W.A. Wirtza (efektem tych staży były dwie publikacje naukowe). Brak długoterminowego stażu naukowego w instytucji innej niż ta, w której od

początku pracy badawczej zatrudniony jest Habilitant, jest słabym punktem dotychczasowego przebiegu jego kariery naukowej. Staże takie, szczególnie odbyte po uzyskaniu stopnia doktora (tzw. post-doc), są zazwyczaj istotnym elementem dynamizującym rozwój naukowy badacza. W tej sytuacji należy z tym większym uznaniem odnieść się do dotychczasowego dorobku naukowego Habilitanta.

**Inna aktywność zawodowa.** Habilitant jest recenzentem prac zgłaszanych do kilku czasopism o zasięgu międzynarodowym, był również redaktora pomocniczym specjalnego zeszytu czasopisma *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Habilitant był opiekunem 10 prac magisterskich i brał udział w pracach komitetu organizacyjnego 5 konferencji naukowych organizowanych przez IMDiK. Habilitant ukończył (w roku 2012) studia podyplomowe „Menedżer Badań Naukowych i Prac Rozwojowych”, oraz jest członkiem Rady Naukowej IMDiK PAN w Warszawie (w kadencji 2011-2014).

### **Praca habilitacyjna.**

Osiągnięciem naukowym będącym przedmiotem habilitacji dr Grzegorza Czapskiego jest cykl publikacji pt. „Rola kinazy cyklicznej 5 w molekularnych mechanizmach toksyczności białek o zaburzonej konformacji”. W skład cyklu habilitacyjnego wchodzi cztery oryginalne prace naukowe dotyczące roli kinazy białkowej CDK5 w mechanizmach toksyczności białek o zaburzonej konformacji, mających kluczowe znaczenie w etiologii chorób neurodegeneracyjnych (tj. chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona) – białek APP i ASN, oraz pochodzących od nich peptydów, odpowiednio A $\beta$  i NAC. Prace opublikowane były w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *FEBS Letters* (2011 i 2013), *Neurochemistry International* (2011) oraz *Acta Neurobiologiae Experimentalis* (2012); łączny IF tych czasopism wynosi 11,954 (prace te cytowane były w piśmiennictwie naukowym 9 razy [lipiec 2014]). W trzech z tych prac Habilitant jest pierwszym autorem, w jednej autorem drugim ze znaczącym wkładem pracy. Decydująca rola Habilitanta w powstaniu prac tworzących cykl nie ulega wątpliwości i jest potwierdzona odpowiednimi oświadczeniami współautorów.


W autoreferacie Habilitanta znajduje się bardzo ciekawe i kompetentnie przygotowane wprowadzenie do tematyki, skrótowe omówienie zawartości prac i dojrzałe ich podsumowanie wypunktowujące najbardziej oryginalne i znaczące wyniki. W pierwszej pracy [Czapski i wsp. 2011] autorzy dowiedli, iż obecność białka APP/A $\beta$  (amyloid beta) ma wpływ na fosforylację i aktywność kinazy CDK5, co przekładało się (za pośrednictwem zmian ufosforylowania fosfatazy PP1) na stopień ufosforylowania i aktywności kinazy GSK-3 $\beta$ , prowadząc do hiperfosforylacji białka MAP tau. W drugiej pracy cyklu [Kazmierczak i wsp. 2011] autorzy jako pierwsi wykazali, że kinaza CDK5 odgrywa istotną rolę toksyczności peptydu NAC pochodzącego z białka ASN (alfa synukleina), wpływając na szereg etapów

ścieżki sygnałowej prowadzącej do zaburzenia funkcji mitochondriów, wzrostu produkcji ROS i aktywacji białka p53, co prowadzi do śmierci komórek. W kolejnej pracy cyklu [Czapski i wsp. 2013] autorzy zbadali mechanizm aktywacji kinazy CDK5 w komórkach eksponowanych na peptyd NAC. Autorzy tej pracy jako pierwsi wykazali udział CDK5 w toksyczności zewnątrzkomórkowej białka ASN i zaproponowali mechanizmy aktywacji CDK5 przez ASN: mechanizm zależny od fosforylacji CDK5 (tyrozyna 15) i mechanizm zależny od proteolitycznego cięcia p35/p25 (aktywator CDK5) przez kalpainę. W ostatniej pracy cyklu [Czapski i wsp. 2012] autorzy podjęli próbę określenia związku między polimorfizmami w genie kodującym kinazę CDK5 a ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera. Niestety, na materiale genetycznym pochodzącym z próbki populacji mieszkańców Polski nie wykazali oni takiego związku dla trzech badanych polimorfizmów genu *CDK5* (choć przeprowadzona przez nich metaanaliza dostępnych zestawów danych potwierdziła możliwość istnienia takiego związku).

### **Podsumowanie.**

Prace tworzące cykl habilitacyjny zawierają wyniki stanowiące oryginalny i istotny wkład w rozwój dziedziny wiedzy, w której specjalizuje się Habilitant. Łączny poziom aktywności naukowej i zawodowej dr Czapskiego, wyrażający się jego udziałem w działalności badawczej, organizacyjnej i dydaktycznej można ocenić jako bardzo dobry. W mojej opinii dr n. med. Grzegorz A. Czapski po uzyskaniu stopnia doktora wykazał się osiągnięciami i aktywnością naukową spełniającymi warunki określone w art. 16 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki*. W związku z powyższym wnioskuję o kontynuację postępowania habilitacyjnego Kandydata.

Prof. dr hab. Piotr Widłak



Gliwice, 6.08.2014