



**KATEDRA I ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII**  
**UNIwersytetu Medycznego w Lublinie**  
**ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin**  
**tel.: +48-81-7187365**  
**fax: +48-81-7187364**  
**kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar**  
**(czuczWarsj@yahoo.com)**

---

**Ocena dorobku naukowego i cyklu prac „Rola ekscytotoksyczności glutaminianu w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (EAE) szczura – badanie potencjału neuroprotekcynowego antagonistów receptorów glutaminianergicznych” dr Grzegorza Sulkowskiego z Zakładu Neurochemii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie**

Dr Grzegorz Sulkowski jest absolwentem Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Habilitant studia magisterskie ukończył w roku 1992. W latach 1992-1997 pracował jako asystent w Zakładzie Serologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie a od roku 1997 do chwili obecnej pracuje, początkowo jako asystent a następnie jako adiunkt, w Pracowni Patoneurochemii, w ramach Zakładu Neurochemii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie. W roku 2002 obronił dysertację doktorską „Wrażliwość zakończeń nerwowych mózgu szczura na całkowite niedokrwienie i przywrócenie krążenia”. Jest także inspektorem ochrony radiologicznej w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, po ukończeniu trzech specjalistycznych kursów w latach 1998-2008.

Do oceny otrzymałem szczegółowy i obszerny autoreferat, zawierający m.in. opis osiągnięcia naukowego, pozostałe informacje o dorobku naukowym, spis publikacji oraz szczegółową liczbową analizę naukometryczną, wykonaną przez Bibliotekę Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN .

## **Analiza dorobku naukowego Habilitanta**

Dorobek naukowy Habilitanta charakteryzuje się bardzo dobrymi parametrami naukometrycznymi. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) publikacji Habilitanta wynosi 42,564 a punktacja KBN/MNiSW – 355 pkt. Zdecydowanie przeważa udział publikacji oryginalnych w liczbie 21 (przed doktoratem ukazało się 8 publikacji), których sumaryczny IF wynosi 42,093. Poza tym Habilitant jest jeszcze autorem/współautorem 2 publikacji bez IF i jednej publikacji pełnotekstowej w suplemencie czasopisma z IF (0,471). W ośmiu pracach jest pierwszym autorem, a w czterech – autorem seniorem.

O jakości prac Habilitanta świadczy istotna liczba cytowań, która wg bazy Web of Science wynosi (w dniu 27.05 2013) 174 (bez cytowań własnych). Współczynnik Hirscha Habilitanta osiągnął wartość 9, co świadczy o wysokich cytowaniach szeregu publikacji, a nie tylko jednej, czy dwóch prac.

## **Ocena osiągnięcia naukowego w formie cyklu prac**

Habilitant przedstawił cykl 4 prac, z których wszystkie legitymują się znacznymi wartościami IF, zawartych w granicach od 1,143 do 3,556. Bez wątplenia dr Sulkowski jest wiodącym autorem cyklu – spośród wymienionych 4 prac jest pierwszym autorem w 3 z nich. Oświadczenia współautorów także wyraźnie świadczą o jego istotnym wkładzie w publikacje cyklu.

Dr Sulkowski przeanalizował znaczenie ekscytotoksyczności glutaminianu w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego szczura oraz określił potencjał neuroprotektyny wybranych antagonistów receptorów glutaminianergicznych. Pierwsza publikacja cyklu (J Neuroimmunolgy, 2013 – IF=3,033) dostarcza dowodów na proliferację mikrogleju i astrocytów w badanym schorzeniu oraz na wzrost ekspresji prozapalnych cytokin i chemokin w mózgu. Po zastosowaniu dwóch antagonistów receptorów NMDA, amantadyny i memantyny, zaobserwowano zmniejszenie się objawów neurologicznych oraz spadek stężenia mRNA prozapalnych cytokin. Takiego efektu nie stwierdzono po zastosowaniu antagonistów I grupy metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR). Na poziomie białka zastosowani antagoniści receptorów jono- i metabotropowych nie wywierali efektu. W drugiej publikacji cyklu (Biomed Res Internat, 2013 – IF=2,88) zbadano wpływ antagonistów mGluR1 oraz mGluR5 a także powyżej stosowanych antagonistów receptorów NMDA na występujące w badanym

schorzeniu deficyty neurologiczne. Co ciekawe, rozwój ubytków neurologicznych był powstrzymywany przez antagonistów receptorów NMDA, memantynę i amantadynę, ale nie przez antagonistów mGluR. Rozwojowi autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego towarzyszył wzrost ekspresji białka receptorowego dla receptorów mGluR1, mGluR5 i NMDA. Bardzo istotnie wzrastała także ekspresja odpowiednich mRNA. Antagoniści receptorów NMDA hamowały ekspresję badanych receptorów zarówno na poziomie mRNA, jak i na poziomie białka. Z drugiej strony, antagonist mGluR5 (MPEP), zwiększał stężenie mGluR5 na poziomie białka i mRNA. Kombinacje pomiędzy antagonistami receptorów jonotropowych i metabotropowych nie wykazywały istotnej różnicy w porównaniu do efektów samych antagonistów receptorów NMDA. Trzecia publikacja cyklu (Folia Neuropathol, 2009 – IF=1,143) dotyczy wychwytu i uwalniania glutaminianu we frakcji synaptosomalnej i frakcji GPV (astrocytarnej). U zwierząt chorych stwierdzono zwiększony wychwyt przez obie frakcje oraz nasilone uwalnianie glutaminianu w obecności chlorku potasu. Obserwowanym zmianom towarzyszyła zwiększona ekspresja białek dla czynników transportujących glutaminian, mGluR1 i 5 oraz cytokin prozapalnych. Czwarta publikacja (Neuroscience, 2008 – IF=3,556) dotyczy ekspresji czynników transportujących glutaminian w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u szczurów. Okazało się, iż doszło na poziomie białka do wzrostu stężenia transporterów EAAC1 i GLT-1, ale nie transportera GLAST. Wzrastało również stężenie mRNA dla GLT-1 i GLAST w badanych strukturach mózgu i te wartości korelowały z rozwojem ubytków neurologicznych. W miarę postępu procesu zapalnego dochodziło do wahań w stężeniach transporterów, także zależnie od badanej struktury mózgu.

Po przedstawieniu wyników cyklu prac, Habilitant poddał je obszernej dyskusji oraz podsumował prawidłowo najistotniejsze fakty. Całość prac cyklu oceniam bardzo wysoko – wyniki badań ukazały się w renomowanych i wymagających czasopismach, w których zgłaszane do druku artykuły poddawane są surowemu procesowi recenzyjnemu. Tylko najlepsze i najwyżej ocenione prace trafiają do druku. Cykl prac dostarcza wiele cennych informacji nt. patogenezы autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, które może być traktowane jako model stwardnienia rozsianego u ludzi. Chociaż memantynę próbowano stosować u ludzi chorujących na stwardnienie rozsiane, to jednak wyniki badań pod kątem jej wpływu na spastyczność i ubytki neurologiczne nie są zachęcające. Jednak nie świadczy to o braku potencjału terapeutycznego ze strony tego leku, tym bardziej, że stwierdzono pewien jego wpływ dodatni w odniesieniu do łagodzenia oczopląsu. Być może

substancje o podobnym mechanizmie działania, lecz o innych parametrach farmakokinetycznych, będą wywierać lepszy efekt kliniczny.

### **Ocena innych kierunków badań Habilitanta**

Habilitant rozpoczął badania naukowe jako magistrant w Zakładzie Anatomii i Cytologii Roślin UW, badając wpływ kumaryn na różnicowanie korzeni zarodkowych wybranych gatunków roślin i stwierdzając m.in. cytotoksyczne działanie ksantotoksyny. Wyniki pracy magisterskiej Habilitanta zostały opublikowane jako artykuł oryginalny w roku 1994 w czasopiśmie z IF=1,066. Podczas pracy w Zakładzie Serologii uczestniczył w badaniach dotyczących leczenia małopłytkowości u dzieci z użyciem immunoglobuliny Anty-D oraz w badaniach nt przetaczania koncentratów płytek krwi. Wyniki w/w badań ukazały się pod postacią dwóch artykułów oryginalnych w czasopismach bez IF. Po rozpoczęciu pracy w Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN prowadził badania związane z oceną toksyczności ołowiu na ośrodkowy układ nerwowy, badał mechanizmy występujące podczas niedokrwienia mózgu i jego reperfuzji oraz oceniał neurotoksyczne efekty polichlorowanych bifenyli i bromowanych opóźniaczy spalania.

Analiza przewlekłej neurotoksyczności ołowiu wykazała uszkodzenie otoczek mielinowych, a ostra – zaburzenia funkcjonowania układu dopaminowego pod postacią zmian w uwalnianiu i wychwycie dopaminy oraz w kinetyce wiązania ligandu do receptorów D2. Dalsze badania na tym polu, po uzyskaniu stopnia doktora, udowodniły, iż chroniczna ekspozycja na ołów prowadziła do spadku stężenia CNP-azy, białka markerowego mieliny. Z kolei ostre narażenie na ołów wywoływało zaburzenia w uwalnianiu i wychwycie glutaminianu, glutaminy i GABA. Obserwowano także wzrost ekspresji transporterów GABA i glutaminianu. Bardzo interesujący jest wynik, który wskazuje na aktywację gleju i wzrost cytokin prozapalnych oraz wzrost markerów neurodegeneracji w mózgu.

Badania dotyczące niedokrwienia mózgu wykazały bardzo istotne obniżenie wychwytu i uwalniania GABA i dopaminy przez synaptosomy. Co prawda reperfuzja normalizowała uwalnianie GABA, jednak uwalnianie dopaminy było nadal upośledzone. Ponadto obserwowano wzrost stężenia kalpaliny i spadek stężenia białek budulcowych cytoszkieletu – MAP-2 i FBDP.

Badania dotyczące neurotoksyczności polichlorowanych bifenyli i bromowanych opóźniaczy dostarczyły dowodów, iż zatrucie w/w związkami prowadzi do pobudzenia

mikrogleju i podwyższenia stężenia prozapalnych cytokin. Zmianom tym towarzyszyły zaburzenia wychwyty i uwalniania glutaminianu w synaptosomach i frakcji astrocytarnej.

Niezależnie od badań składających się na osiągnięcie naukowe, Habilitant uczestniczył także w badaniach nad zaangażowaniem receptorów purynergiczych w patomechanizm autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u szczurów. Wykazano zwiększenie ekspresji tych receptorów w ostrej fazie.

Wszystkie publikacje, które powstały na bazie powyższych badań ukazały się w uznanych czasopismach międzynarodowych po przejściu rygorystycznego procesu recenzyjnego, co świadczy o ich wysokim poziomie merytorycznym.

### **Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Habilitant jest pracownikiem jednostki naukowej, która nie prowadzi działalności dydaktycznej. Jednakże jego działalność dydaktyczna była związana ze szkoleniem magistrantów i doktorantów Pracowni pod kątem złożonej metodyki pracy naukowej. Ponadto prowadził wykłady dla studentów Studium Doktoranckiego przy Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Jest także odpowiedzialny za szkolenie pracowników Instytutu w zakresie ochrony radiologicznej.

Habilitant jest członkiem Pol. Tow. Badań Układu Nerwowego i Pol. Tow. Biochemicznego.

W roku 1999 uzyskał dofinansowanie, przyznane przez International Society for Neuroscience, do udziału w konferencji międzynarodowej. Kierował także grantem NCN, na bazie którego powstały publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego. Był także głównym wykonawcą czterech projektów KBN/NCN.

### **Nagrody i wyróżnienia**

Habilitant otrzymał nagrodę Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich w roku 2003 za osiągnięcia naukowe w dziedzinie neurochemii. Ponadto jest laureatem dwóch nagród, przyznanych przez dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, za dwie publikacje w prestiżowych czasopismach międzynarodowych.

### **Podsumowanie**

Dr Grzegorz Sulkowski większość prac naukowych, w których jest autorem/współautorem, opublikował w wiodących światowych czasopismach naukowych.

Tego typu działalność naukową oceniam bardzo wysoko, gdyż przyczynia się ona niewątpliwie do rozwoju naukowego danego kierunku i istotnie na ten kierunek wpływa. Świadczy o tym dobitnie odzew, jaki w środowisku naukowym mają publikacje Habilitanta. Do postawienia takiego wniosku skłania mnie nie tylko duża liczba cytowań publikacji Habilitanta, ale także wysoki współczynnik Hirscha, świadczący o wysokim cytowaniu wielu, a nie tylko wybranych, publikacji dr. Sulkowskiego. Przedstawione osiągnięcie naukowe Habilitanta pochodzi także z publikacji o istotnych współczynnikach wpływu – nie mam wątpliwości, że cytowania prac, które ukazały się w roku 2013 będą również wysokie. Wyniki tych prac przybliżają mechanizmy prowadzące do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego i być może przyczynią się do poznania możliwości ich zahamowania. Do chwili obecnej Habilitant kierował grantem pozainstytutowym, pełnił funkcję promotora pomocniczego oraz był głównym wykonawcą w kilku projektach centralnych. Spełnia także, moim zdaniem, kryteria dotyczące działalności dydaktycznej. Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Komisji Habilitacyjnej o dopuszczenie dr. Grzegorza Sulkowskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

**Kierownik Katedry i Zakładu**  
**Patofizjologii Akademii Medycznej w Lublinie**  
*prof. dr hab. Stanisław J. Czuczwar*

Lublin, 2014-05-19