

**UCHWAŁA ZAWIERAJĄCA OPINIĘ I OCENĘ
DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO
DR N. MEDYCZNYCH GRZEGORZA SULKOWSKIEGO
ADIUNKTA W ZAKŁADZIE NEUROCHEMII, PRACOWNIA
PATONEUROCHEMII
INSTYTUTU MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. M. MOSSAKOWSKIEGO, PAN
W WARSZAWIE**

Ocena dokonana w dniu 18 września 2014 r. przez Komisję Habilitacyjną powołaną przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w dniu 17 marca 2014 r. w sprawie przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego, wszczętego w dniu 5 grudnia 2013 r.

Komisja Habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący:	Prof. zw. dr hab. n. med. Ryszard Korbut
Sekretarz:	Dr hab. n. med. Agata Adamczyk
Recenzenci:	Prof. dr hab. n. med. Stanisław Czuczwar Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaj Prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski
Członkowie Komisji:	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat Prof. dr hab. n. med. Jan Albrecht

Komisja zapoznała się z materiałami dotyczącymi działalności naukowej, dydaktycznej oraz zawodowej dr Grzegorza Sulковского oraz opiniami recenzentów:

Prof. dr hab. n. med. Stanisława Czuczwara z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Katedra i Zakład Patofizjologii.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Selmaja z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej.

Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Członkowskiego z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej.

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

Informacje ogólne - przebieg działalności zawodowej i naukowej

Dr Grzegorz Sulkowski jest absolwentem Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego. Tytuł magistra uzyskał w 1992 r. na podstawie pracy wykonanej w

Zakładzie Anatomii i Cytologii Roślin pt.: „*Wpływ ksantotoksyny na morfogenezę korzeni zarodkowych oraz na inicjację korzeni przybyszowych wybranych gatunków roślin.*” Po obronie pracy magisterskiej podjął pracę w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, gdzie został zatrudniony na stanowisku asystenta w Zakładzie Serologii w Pracowni Immunologii Leukocytów i Płytek Krwi. Od 1997 r. do chwili obecnej pracuje w Pracowni Patoneurochemii, w Zakładzie Neurochemii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im M. Mossakowskiego PAN w Warszawie (IMDiK). W roku 2002 obronił dysertację doktorską pt. „*Wrażliwość zakończeń nerwowych mózgu szczura na całkowite niedokrwienie i przywrócenie krążenia*”. Dr Grzegorz Sulkowski, po ukończeniu trzech specjalistycznych kursów w latach 1998-2008, jest inspektorem ochrony radiologicznej w IMDiK PAN.

Analiza dorobku naukowego Habilitanta

Dorobek naukowy dr Grzegorza Sulkowskiego charakteryzuje się następującymi parametrami naukowymi: 24 prace oryginalne opublikowane łącznie w całym dorobku o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 42,564$; punkty MNiSW = 365. Liczba cytacji według bazy Web of Science (WoS): = 190, indeks Hirscha (H) = 9.

Przed uzyskaniem stopnia doktora Kandydat opublikował 8 prac w czasopiśmie z listy filadelfijskiej IF oraz 2 w czasopiśmie spoza listy. Sumaryczny IF prac opublikowanych przed doktoratem wynosi: $IF = 8,432$; punkty MNiSW: 87.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant opublikował 13 prac w piśmiennictwie posiadającym IF , o sumarycznym $IF = 34,132$; punkty MNiSW: 268.

W ośmiu pracach Habilitant jest pierwszym autorem, w tym przed doktoratem w 3 pracach i w 5 pracach opublikowanych po doktoracie.

Dr Grzegorz Sulkowski dwukrotnie uzyskał Nagrodę Dyrektora IMDiK PAN za artykuły naukowe opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania oraz Nagrodę Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich za dorobek naukowy w dziedzinie neurochemii. Ponadto dr Sulkowski był kierownikiem projektu badawczego finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2010-2013 oraz wykonawcą w 4 projektach badawczych. Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego oraz Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego.

Analizując dorobek naukowy Habilitanta **Profesor Krzysztof Selmaj** zauważył, że badania dr Sulkowskiego dotyczące toksycznego oddziaływania ołowiu na OUN zaowocowały kilkoma publikacjami ze współautorstwem dr Sulkowskiego, które dotyczyły zaburzeń w transporcie dopaminy w zakończeniach nerwowych, zmian w kinetyce wiązania ligandu do receptorów

dopaminowych D₂ i podwyższonego poziomu glutationu GSH. Opisano też podwyższenie aktywności enzymów powiązanych z metabolizmem glutationu. **Profesor Krzysztof Selmaj** stwierdził, że, „*interesujące były obserwacje dotyczące zmiany w aktywności jednego z enzymów mielinowych, CNP-azy i dalsze obserwacje na temat patologii mieliny i oligodendrocytów w wyniku ekspozycji na działanie ołowiu. Dr Sulkowski opisał dezintegrację i przerwanie ciągłości otoczki mielinowej i wykazał zmiany morfologiczne w oligodendrocytach*”. Analizując badania Habilitanta nad mechanizmami niedokrwienia mózgu i reperfuzji, **Profesor Krzysztof Selmaj** podkreślił, że, „*poza zmianami morfologicznymi dr Sulkowski opisał również zaburzenia metaboliczne w synaptosomach, przede wszystkim spadek ATP i CrP oraz wzrost poziomów ADP i Cr oraz obniżenie zawartości glutationu całkowitego w mózgu podczas ischemii i reperfuzji. W badaniach nad niedokrwieniem mózgu stwierdzono zaburzenia neurotransmiterów, w szczególności obniżenie uwalniania dopaminy z zakończeń nerwowych. Obserwowano również zaburzenia kinetyczne wiązania ligandów do receptora dopaminowego D₂. Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie hipotezy o większej wrażliwości neuronów dopaminergicznych na warunki ischemii/reperfuzji niż neuronów GABA-ergicznych*”.

Profesor Andrzej Członkowski w ocenie dorobku naukowego Habilitanta podkreślił, że dr Grzegorz Sulkowski : „*W wyniku pracy w Zakładzie Serologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie uczestniczył w badaniach zespołu o międzynarodowej renomie w dziedzinie serologii, ale również został współautorem dwóch publikacji, w tym pionierskiej pracy dotyczącej leczenia przewlekłej małopłytkowości u dzieci za pomocą dożylnie podawanej immunoglobuliny anti-D.*” Po uzyskaniu stopnia doktora w Instytucie Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie Habilitant kontynuował badania dotyczące toksyczności ołowiu, w których wykazano udział komponenty zapalnej w patomechanizmie toksycznego działania ołowiu na OUN szczurów. Wyniki badań zostały przedstawione w pięciu publikacjach. **Profesor Członkowski** zwrócił uwagę na badania, w których wykazano, że w warunkach ischemii/reperfuzji dochodzi do zaburzeń w transporcie pęcherzyków synaptycznych, a uszkodzenia i degradacja cytoszkieletu przez kalpainy mogą prowadzić do dysfunkcji wychwyty i uwalniania neuroprzekaźników.

Profesor Stanisław Czuczwar zauważył, że w badaniach dotyczących analizy przewlekłej neurotoksyczności ołowiu dr Grzegorz Sulkowski uzyskał *bardzo interesujący wynik, który wskazuje na aktywację gleju i wzrost cytokin prozapalnych oraz wzrost markerów neurodegeneracji w mózgu. Badania dotyczące niedokrwienia mózgu wykazały bardzo istotne obniżenie wychwyty i uwalniania GABA i dopaminy przez synaptosomy. Ponadto*

obserwowano wzrost stężenia kalpainy i spadek stężenia białek budulcowych cytoszkieletu – MAP-2 i FBDP. Oceniając dorobek Habilitanta **Profesor Stanisław Czuczwar** pisze, że „niezależnie od badań składających się na osiągnięcie naukowe, Habilitant uczestniczył także w badaniach nad zaangażowaniem receptorów purynergicznym 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.’

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Przedstawione przez Habilitanta osiągnięcie naukowe pod wspólnym tytułem „*Rola ekscytotoksyczności glutaminianu w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (EAE) szczura – badanie potencjału neuroprotekcynowego antagonistów receptorów glutaminianergicznych*” obejmuje cztery jednorodnie tematycznie prace, opublikowane w latach 2008–2013, o łącznym współczynniku oddziaływania **IF = 10.612**. Kandydat jest pierwszym autorem w 3 pracach stanowiących osiągnięcie naukowe.

Profesor Krzysztof Selmaj w swojej recenzji zaznaczył, że *nowym elementem, który pojawia się w pracy habilitacyjnej dr Sulkowskiego jest wykorzystanie inhibitorów receptorów glutaminergicznym w ocenie ich wpływu na rozwój autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia u szczurów*. W cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe podejmowano następujące zagadnienia badawcze.

1. Zbadano wpływ inhibitorów receptorów NMDA: amantadyny i memantyny oraz inhibitorów receptorów mGluR, na ekspresję cytokin prozapalnych w mózgu zwierząt chorujących na EAE. W grupach zwierząt EAE poddanych leczeniu przy użyciu amantadyny i memantyny zaobserwowano obniżenie poziomu mRNA cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, TNF- α) bez zmian w poziomie białka.

2. Oceniono wpływ amantadyny i memantyny oraz antagonistów mGluR na przebieg kliniczny EAE. Amantadyna i memantyna wywierały neuroprotekcynowy efekt na rozwój choroby i hamowały pojawianie się deficytów neurologicznych oraz poprawiały ogólny stan leczonych zwierząt. Antagoniści receptorów mGluR G I (LY 367385 i MPEP) nie wykazywali działania protekcynowego na rozwój deficytów neurologicznych w przebiegu EAE.

3. Zbadano wychwyt i uwalnianie glutaminianu na synaptosomach oraz frakcji błonowej pęcherzyków pochodzenia astrocytarnego (GPV) i wykazano u zwierząt EAE zwiększony wychwyt glutaminianu z przestrzeni zewnętrznej, zarówno w przypadku frakcji

synaptosomalnej, jak i GPV. Ponadto zaobserwowano zwiększone uwalnianie glutaminianu z obu frakcji. Obserwowane zmiany w transporcie glutaminianu zinterpretowano jako dowód na zwiększenie poziomu glutaminianu w przestrzeniach synaptycznych.

4. Oceniono ekspresję białek transportujących neuronów (transporter EAAC1) jak i astrocytów (transportery GLAST GLT-1) w szczycie choroby EAE. Wykazano istotne zmiany w ekspresji mRNA i białek badanych transporterów, które zdaniem autorów świadczą o ich zaangażowaniu w regulację poziomu zewnątrzkomórkowego glutaminianu w przebiegu patologii EAE.

Profesor Krzysztof Selmaj w swojej ocenie stwierdził, że „*pewnym niedostatkim cyklu prac postępowania habilitacyjnego jest brak analizy patologicznej OUN zwierząt chorujących na EAE i poddanych ekspozycji inhibitorów receptorów glutaminianergicznych. Wnioskowanie odnośnie korzystnego blokowania receptorów NMDA na przebieg EAE opiera się na obserwacjach klinicznych. Dodatkowo wpływ inhibitorów NMDA na ekspresję objawów neurologicznych był bardzo umiarkowany, jedynie 1-2 dniowe przesunięcie początku i zakończenia choroby. Dlatego bardzo korzystne, jeżeli nie konieczne, byłoby ocenienie wpływu tych inhibitorów na zakres zmian patologicznych w mózgu i rdzeniu szczurów, stopień reakcji zapalnej, wielkość i rodzaj nacieków komórkowych, zakres uszkodzenia mieliny, stopień aktywacji komórek mikrogleju i astrocytów. Dodatkowo taka analiza umożliwiłaby porównanie siły działania hamującego EAE, zależnego od inhibitorów glutaminianergicznych, z innymi mechanizmami hamowania EAE. Choroba ta może być hamowana na różnych drogach i istotne jest odniesienie uzyskanych wyników do znanych mechanizmów kontrolujących EAE.*”

Profesor Andrzej Członkowski oceniając cykl publikacji złożonych jako osiągnięcie naukowe pisze, że przedstawiony „*cykl prac został oparty o aktualny stan wiedzy i świadczy o istotnym wkładzie dr Grzegorza Sulkowskiego w badania nad patogenezą autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u szczurów i potencjałem neuroprotektynowym antagonistów receptorów glutaminianergicznych.*”

Profesor Stanisław Czuczwar bardzo wysoko oceniając całość prac cyklu podkreślił, że „*Habilitant poddał wyniki badań obszernej dyskusji oraz podsumował prawidłowo najistotniejsze fakty*”, a „*wyniki badań ukazały się w renomowanych i wymagających czasopiśmie, w których zgłaszane do druku artykuły poddawane są surowemu procesowi recenzyjnemu. Cykl prac dostarcza wiele cennych informacji nt. patogenezy autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, które może być traktowane jako model stwardnienia rozsianego u ludzi.*”

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Grzegorz Sulkowski od 1996 r. prowadził wykłady i cykle szkoleń w zakresie podstaw ochrony radiologicznej i zastosowania technik izotopowych dla pracowników Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN. Dwukrotnie był wykładowcą w Studium Doktoranckim Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Prowadził szkolenia magistrantów i doktorantów w zakresie technik stosowanych w Pracowni Patobiochemii oraz Pracowni Patoneurochemii. Oceniając działalność dydaktyczną i organizacyjną **Profesor Stanisław Czuczwar** podkreślił, że „*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.*” Habilitant jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego i Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Wniosek końcowy

We wnioskach końcowych wszyscy Recenzenci wnioskują o dopuszczenie dr Grzegorza Sulkowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Podsumowując całokształt działalności naukowej **Profesor Krzysztof Selmaj** wyraził opinię, iż „*cykl prac postępowania habilitacyjnego dotyczy interesującego i ważnego zagadnienia naukowego rozwijanego w badaniach naukowych ostatnich lat. Uzyskane wyniki dostarczają nowych informacji, aczkolwiek siła wnioskowania byłaby większa z wykorzystaniem szerszego i bardziej kompletnego modelu doświadczalnego.*” **Profesor Stanisław Czuczwar** stwierdza: „*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.*” **Profesor Andrzej Członkowski** również wyraził opinię, że „*przedstawiony cykl publikacji oraz*

dorobek naukowy świadczą o wartościowym wkładzie dr Sulkowskiego w badania nad patogenezą autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego szczura” oraz napisał: „pozytywnie oceniam kandydaturę dr Sulkowskiego i całokształt Jego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego.”

Recenzenci, po zapoznaniu się z całością dokumentów dostarczonych przez Habilitanta oraz dokumentacji związanej z jego dorobkiem naukowym i dydaktycznym, uznali, że dr Grzegorz Sulkowski spełnia wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego i wnioskuje o dopuszczenie dr n. med. Grzegorza Sulkowskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Po zapoznaniu się z otrzymanymi materiałami oraz opiniami recenzentów członkowie Komisji Habilitacyjnej stwierdzają, że dr n. med. Grzegorz Sulkowski spełnił warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych.

Komisja Habilitacyjna przedstawia podjętą w dniu 18 września 2014 r. 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. Grzegorzowi Sulkowskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Przewodniczący: Prof. zw. dr hab. n. med. Ryszard Korbut

Sekretarz: Dr hab. n. med. Agata Adamczyk

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Stanisław Czuczwar

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Selmaj

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski

Członek Komisji: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat

Członek Komisji: Prof. dr hab. n. med. Jan Albrecht

The image shows seven handwritten signatures in black ink, arranged vertically on the right side of the page. The signatures correspond to the names listed on the left: Ryszard Korbut, Agata Adamczyk, Stanisław Czuczwar, Krzysztof Selmaj, Andrzej Członkowski, Wojciech Biernat, and Jan Albrecht. The signatures are written in a cursive, flowing style.