

Prof. dr hab. n. med. Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny

Ocena

Osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności naukowej dr Heleny Domin z Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Ocenę dokonano na podstawie otrzymanych dokumentów: autoreferatu, cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu publikacji naukowych, szczegółowego zestawienia osiągnięć naukowych i informacji o współpracy naukowej.

Zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora,
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny,
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Helena Domin jest absolwentką studiów dziennych na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego (UJ) w Krakowie; kierunek biologia. W 2002 uzyskała stopień magistra biologii na podstawie pracy „Wpływ insuliny na aktywność proliferacyjną limfocytów T u zwierząt zdrowych i z insulinozależną cukrzycą” (promotor dr Stanisław Zaręba, Zakład Fizjologii Zwierząt UJ). Po ukończeniu studiów pracowała jako wolontariusz w Zakładzie Diagnostyki Molekularnej Collegium Medicum UJ oraz była uczestnikiem studiów doktoranckich Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Następnie pracowała jako zleceniobiorca, pracownik inżynieryjno-techniczny oraz asystent w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Od 2018 roku pracuje jako adiunkt w Zakładzie Neurobiologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.

Dr 2008 Helena Domin uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie na podstawie pracy pt. „Neuroprotektynne

działanie ligandów glutaminianergicznych receptorów metabotropowych oraz ligandów receptorów dla neuropeptydu Y", której promotorem była prof. dr hab. Maria Śmiałowska. Za powyższą pracę otrzymała wyróżnienie w Konkursie im. Aurelii Baczko organizowanym przez Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauk na najwybitniejszą pracę doktorską w dziedzinie medycyny klinicznej niezabiegowej (2009 r.). Fundatorami wyróżnienia były Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej oraz prof. Bronisław Baczko.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dr n. med. Helena Domin uzyskała stopień doktora.

Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 (Dz. U. 2018, poz. 1668).

Dr Helena Domin wskazała jako osiągnięcie naukowe cykl powiązanych tematycznie 6 oryginalnych publikacji naukowych objętych wspólnym tytułem „Metabotropowe receptory glutaminianergiczne grupy III oraz receptory Y2 i Y5 jako potencjalne cele terapii neuroprotekcijnej i/lub przeciwdepresyjnej”. Na wymieniony powyżej cykl składają się następujące prace:

1. Domin H, Jantas D, Śmiałowska M. Neuroprotective effects of the allosteric agonist of metabotropic glutamate receptor 7 AMN082 on oxygen-glucose deprivation- and kainate-induced neuronal cell death. *Neurochem Int.* 2015;88:110-23. IF=3.385 (MNIŚW = 25);
2. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, Kozniwska E, Boguszewski PM, Śmiałowska M. Neuroprotective potential of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I in animal models of ischemic stroke: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology.* 2016;102:276-94. IF=5.012 (MNIŚW = 40);
3. Domin H, Przykaza Ł, Kozniwska E, Boguszewski PM, Śmiałowska M. Neuroprotective effect of the group III mGlu receptor agonist ACPT-I after ischemic stroke in rats with essential hypertension. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt A):93-101. IF=4.315 (MNIŚW=35);
4. Domin H, Przykaza Ł, Jantas D, Kozniwska E, Boguszewski PM, Śmiałowska M. Neuropeptide Y Y2 and Y5 receptors as promising targets for neuroprotection in primary neurons exposed to oxygen-glucose deprivation and in transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2017a;344:305-25. IF=3.382 (MNIŚW=25); (wyniki z eksperymentów in vivo dotyczące neuroprotekcijnych właściwości agonisty receptora Y2 wchodzą do doktoratu P. mgr Łukasza Przykazy (H. Domin była promotorem pomocniczym); wyniki z eksperymentów in vitro dotyczące neuroprotekcijnych właściwości agonistów receptorów Y2 oraz Y5 wchodzą w skład osiągnięcia naukowego);
5. Domin H, Szewczyk B, Pochwat B, Woźniak M, Śmiałowska M*. Antidepressant-like activity of the neuropeptide Y Y5 receptor antagonist Lu AA33810: behavioral, molecular, and immunohistochemical evidence. *Psychopharmacology (Berl).* 2017b;234(4):631-645. IF=3.222 (MNIŚW=35);
6. Domin H, Piergies N, Pięta E, Wyska E, Pochwat B, Wlaź P, Śmiałowska M, Paluszkiwicz C, Szewczyk B. Characterization of the brain penetrant neuropeptide Y Y2 receptor antagonist SF-11. *ACS Chem Neurosci.* 2019,10,3454-3463. IF=4.486 (MNIŚW=100).

Wszystkie ww. publikacje są powiązane tematycznie, poświęcone określeniu roli metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR) grupy III oraz metabotropowych receptorów neuropeptydu Y (Y2, Y5), wpływających na uwalnianie glutamianu, w stanach patologicznych takich jak niedokrwienie OUN i depresja. Stanowią kontynuację/rozwińnięcie badań, które stały się podstawą pracy doktorskiej. Dr Helena Domin pełniła w czasie ich realizacji wiodącą rolę; we wszystkich 6 publikacjach jest pierwszym autorem (w 5 również autorem korespondencyjnym). W powstaniu wszystkich prac udział/współudział Habilitantki jest znaczący (odzwierciedlony również w oświadczeniach złożonych przez współautorów) i składał się (w zależności od publikacji) z ustalenia koncepcji badań, współudziale w przeprowadzaniu eksperymentów *in vitro* oraz *in vivo*, wykonaniu badań biochemicznych/ immunohistochemicznych/ immunofluorescencyjnych/ behawioralnych, przeprowadzeniu analizy statystycznej wyników badań *in vitro*, interpretacji wyników badań, przygotowaniu rycin, napisaniu wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu, współpracy z czasopismem w procesie publikacji jako autor korespondencyjny.

Wszystkie publikacje opublikowano w renomowanych czasopismach co świadczy o ich znacznych walorach poznawczych oraz dużej wartości merytorycznej. Łącznie całkowity współczynnik oddziaływania publikacji składających się na monotematyczny cykl prac wynosi 23,802 (MNISW=260). Dotychczas opublikowane dane wskazują na potencjalny udział zaburzonej równowagi pomiędzy układem glutaminianergicznym (Glu) i gabaergicznym (GABA) (nadczynności przekąźnictwa Glu oraz upośledzenia transmisji GABA) w patogenezie schizofrenii, depresji lub też lęku. Przywrócenie czynnościowej równowagi pomiędzy pobudzającym układem Glu i hamującą aktywnością układu GABA może stanowić potencjalną opcję terapeutyczną ww. chorób OUN. Cykl prac przedstawiony do oceny poszerza znacznie zakres wiedzy w powyższym zakresie, poświęcony jest przede wszystkim określeniu roli metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR) grupy III oraz metabotropowych receptorów neuropeptydu Y (Y2 i Y5) w patogenezie niedokrwienia OUN oraz depresji.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Habilitantkę opublikowane w cyklu prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego wskazują, że (1) aktywacja receptorów mGlu7 jest obiecującym celem neuroprotekcji w przebiegu niedokrwienno-ekscytotoksycznego uszkodzenia OUN (Neurochem Int. 2015;88:110-23); (2) pobudzenie receptora mGlu grupy III (przez ACPT-I) może wykazywać działanie neuroprotekcyjne nie tylko przed niedokrwienno-ekscytotoksycznym uszkodzeniem neuronów, ale także zmniejszać poniedokrwienne deficyty czynnościowe (Neuropharmacology. 2016;102:276-94; Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;84(Pt A):93-101).

Kolejne prace wskazują na (3) neuroprotekcjne (przed uszkodzeniem niedokrwienno-ekscytotoksycznym) działanie pobudzenia receptorów Y5, a zwłaszcza Y2 (Neuroscience. 2017a;344:305-25); (4) antagonistę receptora Y5 (Lu AA33810) wywiera działanie podobne do antydepresantów, co jednocześnie sugeruje udział receptorów Y5 w patogenezie depresji i wskazuje receptor Y5 jako obiecujący cel terapii

antydepresyjnej (Psychopharmacology (Berl). 2017b;234(4):631-645), jak również (5) potencjał przeciwdepresyjny antagonisty receptora Y2 (niepeptydowy antagonist Y2R, SF-11), wskazując Y2R jako potencjalny cel działania leków przeciwdepresyjnych (ACS Chem Neurosci. 2019,10,3454-3463). W podsumowaniu należy stwierdzić, że publikacje składające się na monotematyczny cykl prac mają dużą wartość poznawczą, przyczyniły się do ustalenia roli metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR) grupy III oraz metabotropowych receptorów neuropeptydu Y (Y2, Y5), w niedokrwinnym uszkodzeniu OUN i depresji. Przedstawiony cykl prac spełnia kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego, opublikowano je w renomowanych czasopismach, zastosowano nowoczesną metodykę laboratoryjną i analizy danych. Ponadto badania zrealizowano we współpracy z zespołami naukowymi z wielu ośrodków, co świadczy o umiejętności pracy zespołowej i zdolnościach organizacyjnych Habilitantki.

Ocena dorobku naukowego

Na pozostały dorobek naukowy (nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego) dr H. Domin składa się 27 publikacji, w tym 26 prac oryginalnych oraz 1 praca poglądowa, opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (w tym 7 jako pierwszy autor) oraz 1 rozdział w podręczniku międzynarodowym i 2 prac popularnonaukowych. Ponadto dorobek naukowy uzupełnia 35 doniesień zjazdowych (17 krajowych, 18 międzynarodowych).

Parametry bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki przedstawiają się następująco: łączny IF=112,199; MNiSW=1156 (bez cyklu publikacji IF=88,397; MNiSW=896); liczba cytowań (bez autocytowań) – 453; indeks Hirsch'a – 14 (wg Web of Science Core Collection).

Pozostały dorobek naukowy (nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego) jest zwarty, powiązany tematycznie z cyklem prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, poświęcony głównie określeniu roli receptorów glutaminianergicznych (mGlu) w procesach związanych z neuroprotekcją i aktywnością przeciwlękową. Habilitantka wykazała m.in. neuroprotektoryjne efekty antagonistów receptorów mGlu grupy I, agonistów receptorów mGlu grupy III, a także NPY oraz jego pochodnych działających swoiście na receptory Y2 i Y5 w modelach ekscytotoksyczności wywołanej kwasem kainowym *in vitro* i *in vivo* (*Neuropeptides* 2009, 43, 235-249; *Pharmacol Rep.* 2010, 62, 1051-1061; *Neurotox Res.* 2012, 21, 379-392). Habilitantka brała również udział w pracach, które określiły potencjalny mechanizm neuroprotektoryjnego działania genisteiny (*Neuroscience* 2007, 145, 592-604). Kolejne publikacje, których współautorką była dr H. Domin wskazały na udział receptorów mGlu grupy II i III w aktywności przeciwlękowej, mediowanej m.in. przez neuropeptyd Y i kortykoliberynę (*Neuropsychopharmacology* 2007, 32, 1242-1250;

Neuropeptides. 2008, 42, 513-523). W kolejnych pracach nad neuropeptydem Y wykazano wpływ modyfikacji łańcucha peptydowego liganda na jego powinowactwo do receptora Y2 i zaproponowano mechanizm adsorpcji neuropeptydu Y oraz jego analogów na odpowiednio przygotowanych substratach srebra, złota i miedzi (*J Colloid Interface Sci.* 2015, 437, 111-118; *Vib. Spectrosc.* 2016, 85, 1-6; *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017, 149, 80-88). Kolejne z obserwacji dotyczą możliwości wykorzystania jednoczesnej stymulacji receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu (mGlu2, mGlu4 lub GABAB) oraz receptorów muskarynowych M4 jako potencjalnego mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych (*Neuropharmacology* 2020, 174, 107866).

Z zagadnieniami neuroprotekcji wiążą się pośrednio prace dotyczące choroby Parkinsona. W modelu komórkowym i zwierzęcym choroby Parkinsona Habilitantka poszukiwała związków przeciwdziałających uszkodzeniu komórek nerwowych wywołanym zahamowaniem funkcji proteasomu (laktacystyna, celastrol) (*Neurochem Int.* 2011, 58, 839-849; *Neurotox Res.* 2014, 26, 255-273) oraz określiła rolę przekaźnictwa nitrergicznego (NO) w jądrach podstawy w szczurzym modelu choroby Parkinsona (*Brain Res.* 2013, 1541, 92-105).

Pojedyncze publikacje poświęcono również ocenie agonistycznej/antagonistycznej aktywności analogów peptydów dla receptorów bradykininy (BK1R, BK2R), bombezyny (BB1, BB2) i neurotensyny (NTR1, NTR2) jako potencjalnych związków o działaniu przeciwnowotworowym oraz molekularnym mechanizmom przeciwdepresyjnej aktywności cynku.

Dr Helena Domin uczestniczyła w realizacji wielu projektów badawczych finansowanych z funduszy zewnętrznych przyznanych przez: Ministerstwo Nauki i Informatyzacji, Ministerstwo Edukacji i Nauki, Narodowe Centrum Nauki (NCN), DAAD (Niemiecka Centrala Wymiana Akademickiej), grant DeMeTer (Depresja-Mechanizmy-Terapia) (nr POIG.01.01.02-12-004/09-00) (2010-2014) współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.

Habilitantka jest również laureatką konkursu Miniatura 2, przyznanym przez NCN (pt.: „Staż naukowy w zakresie eksperymentalnych technik mikrochirurgicznych” – zrealizowany w Centrum Umiejętności Chirurgicznych (Surgical Skills Centre, Almere, Holandia pod kierunkiem prof. dr René Remie; 2019 r). Działalność naukowa dr H. Domin została również doceniona przez krajowe i zagraniczne instytucje naukowe w postaci licznych nagród, m.in. nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w 2007 r.; nagrody Instytutu Farmakologii PAN w programie „Quantitas” i „Qualitas” za prace naukowe opublikowane w latach 2013-2016.

Dr Helena Domin jest członkiem zwyczajny Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN). Pełni również funkcję członka redakcji (*Review editor*) czasopisma *Frontiers Cellular Neuroscience* w dziale Cellular Neuropathology. Ekspertka wiedza dr H Domin została również doceniona na polu międzynarodowym, w latach 2013-21 zrecenzowała 37 manuskryptów (*peer-review*) w 18 czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Habilitantka pełniła również funkcję promotora pomocniczego mgr biologii Łukasza Przykazy w przewodzie doktorskim (otwarcie przewodu doktorskiego na posiedzeniu Rady Naukowej IMDiK w Warszawie w 2016 roku) oraz wykonała recenzję doktoratu zagranicznego pt.: „Investigation of corticosterone impact on the sub-acute stage of recovery after photothrombotic stroke induction” (Scholl of Biomedical Sciences and Pharmacy, Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle Australia) (2018 r.).

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zarówno cykl prac jak i pozostały dorobek naukowy należy uznać za wartościowy, stanowiący znaczący wkład w rozwój dyscypliny – nauki medyczne.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Dr Helena Domin zdobywała doświadczenie naukowe w wielu krajowych instytucjach naukowych będąc pracownikiem naukowym Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. W ramach prowadzonych prac badawczych współpracowała z licznymi krajowymi ośrodkami naukowymi, m.in. z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, Akademią Górniczo-Hutniczą im. Stanisława Staszica w Krakowie oraz Uniwersytetem Jagiellońskim w Krakowie. Odbyła staż podoktorski w Zespole Spektroskopii Oscylacyjnej na Wydziale Chemii Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego PAN w Krakowie. W ramach projektu DAAD (Niemiecka Centrala Wymiany Akademickiej) przybywała (pobyt konsultacyjno-szkoleniowy) w Instytucie Neuroanatomii na Uniwersytecie w Aachen w Niemczech (prof. dr Cordian Beyer) (2006 r.) oraz w Centrum Umiejętności Chirurgicznych (Surgical Skills Centre) w Almere w Holandii (prof. dr René Remie) na stażu naukowym w zakresie eksperymentalnych technik mikrochirurgicznych (finansowany z funduszy NCN - konkurs Miniatura) (2018 r.). Pobyty naukowe w jednostkach naukowych oprócz zdobytego doświadczenia naukowego zaowocowały licznymi wspólnymi pracami naukowymi opublikowanymi w renomowanych czasopismach.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wykazała aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wniosek końcowy: Osiągnięcie naukowe dr Heleny Domin oceniam bardzo pozytywnie. Cykl 6 powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych będących podstawą osiągnięcia naukowego ma dużą wartość poznawczą i stanowi znaczny wkład w rozwój reprezentowanej dyscypliny. Uzyskane wyniki przyczyniły się do ustalenia roli metabotropowych receptorów glutaminianergicznych grupy III oraz metabotropowych receptorów neuropeptydu Y w patogenezie niedokrwienia OUN oraz depresji, wskazując na potencjalne właściwości neuroprotekcjne i/lub przeciwdepresyjne ligandów powyżej wymienionych receptorów. Przedstawiony cykl prac spełnia kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Pozostałe kryteria w postępowaniu o nadania stopnia doktora habilitowanego wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tj. posiadanie w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny oraz wykazanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej są również spełnione.

Przedkładam więc Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Heleny Domin do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Marek Drożdżik