Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

OCENA

osiągnięć naukowych w postępowaniu habilitacyjnym

dr nauk biologicznych Ireny Marii Majkutewicz

adiunkta naukowo-badawczego w Katedrze Fizjologii Zwierząt i Człowieka Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego.

Podstawą do przeprowadzenia niniejszej oceny osiągnięć naukowych jest art. 219 ust.1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz uchwała Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego dotycząca powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Irenie Majkutewicz.

1. Dane ogólne

Dr Irena Maria Majkutewicz ukończyła jednolite studia magisterskie na kierunku Biologia, Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 2001 i obroniła pracę magisterską pt. „*Wpływ immunizacji komórkami białaczki mysiej YAC-1 na ekspresję protoonkogenu c-fos w mózgu na aktywność cytotoksyczną NK i obraz białokrwinkowy u szczura*". Następnie była uczestniczką środowiskowego studium doktoranckiego Uniwersytetu Gdańskiego w latach 2001-2003, a realizację pracy doktorskiej kontynuowała na etacie naukowo-dydaktycznym w Katedrze Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Gdańskiego. W roku 2008 uzyskała stopień doktora nauk biologicznych przedstawiając rozprawę „*Topografia procesów aktywacyjnych w mózgu szczura po jednostronnych uszkodzeniach i stymulacji brzusznego pola nakrywki śródmózgowia*". W kolejnych latach dr Irena Majkutewicz pracowała jako asystent w Katedrze Fizjologii Zwierząt Uniwersytetu Gdańskiego, a od roku 2009 do chwili obecnej zatrudniona jest na stanowisku adiunkta naukowo-badawczego w tej samej jednostce. Dr Majkutewicz część swojego doświadczenia w pracy naukowo-badawczej zdobyła w trakcie trwającego 2 miesiące stażu naukowego w Katedrze Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu (1.02.2023-31.03.2023). W oparciu o przedstawione dokumenty wnioskować można, że na tempo awansu i rozwoju naukowego Habilitantki istotny wpływ miały przerwy w pracy związane z urlopami macierzyńskimi oraz urlopem rodzicielskim.

2. Ocena monotematycznego cyklu prac wskazanych w postępowaniu habilitacyjnym

Kluczową rolą recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym zgodnie z wymogami art. 219 ust.1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz wymogami RDN jest ocena osiągnięć naukowych Habilitantki w tym cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych.

W postępowaniu dr Ireny Majkutewicz jest to cykl sześciu artykułów pod wspólnym tytułem "*Ocena potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu w szczurzym modelu choroby Alzheimera"*. Prace te opublikowane zostały w latach 2016-2024 w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i posiadają łączny współczynnik oddziaływania IF=25,63. Jak dotychczas cytowane były łącznie 138 razy. Pięć z prac stanowiących cykl to artykuły oryginalne, a uzupełnia je praca przeglądowa której Habilitantka jest jedynym autorem. Prace oryginalne wchodzące w skład cyklu mają wielu autorów, tym niemniej zamieszczone oświadczenia wskazują, że dr Majkutewicz na każdym etapie przygotowania niniejszych artykułów miała

Dokument zanonimizowany za pomocą UG DLP Anonimizator, 2026-10-13 09:11:46

udział wiodący zarówno w zaplanowaniu i przeprowadzeniu doświadczeń, analizie danych, interpretacji wyników, a także przygotowaniu manuskryptów oraz ich procesie publikacyjnym. Habilitantka jest autorem korespondencyjnym w czterech pracach oryginalnych, wchodzących w skład omawianego cyklu. Ogólnym celem badań zaprezentowanych w omawianych pracach była ocena skuteczności fumaranu dimetylu posiadającego właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, w łagodzeniu zaburzeń kognitywnych, zmian patologicznych w mózgu oraz zmian immunologicznych. Badania te realizowano z wykorzystaniem szczurzego modelu postaci sporadycznej choroby Alzheimera (AD). Na poczet badań model ten został wprowadzony do Katedry, a jego walidację i efektywność oceniono w oparciu o badania wstępne i wymagane modulacje metodyczne stereotaktycznej iniekcji dokomorowej streptozotocyny (STZ). Podanie fumaranu w tym modelu AD łagodziło zaburzenia pamięci przestrzennej zarówno długotrwałej jak i krótkotrwałej, wywierało efekt ochronny na neurony pola CA1 hipokampa oraz na komórki cholinergiczne przyśrodkowej przegrody. Obserwowano także działania modulujące poziom cytokin pro- i przeciwzapalnych, a więc fenotyp komórek mikroglejowych. Wyniki te Habilitantka zaprezentowała w pierwszej z prac cyklu opublikowanej w *Behav Brain Res* (2016).

W badaniach opisanych w kolejnej pracy cyklu oceniano skuteczność fumaranu dimetylu w zależności od wieku zwierząt w modelu AD. Wykazano, że w porównaniu ze zwierzętami młodymi, u osobników starych wpływ iniekcji STZ jest mocniej zaznaczony i wyrażony jako deficyty pamięci przestrzennej, ale także nasilona neurodegeneracja, aktywacja komórek mikrogleju i stres oksydacyjny w hipokampie. Co istotne terapia fumaranem dimetylu normalizowała większość z tych zmian i była bardziej efektywna w grupie starych szczurów w porównaniu z młodymi zwierzętami. Tym samym sugerować można wybiórczą przydatność stosowania fumaranu dimetylu w starszym wieku, a więc z rozwiniętymi już objawami choroby Alzheimera w badanym modelu (*Brain Res, 2018*).

Badania ostatnich lat wskazują, że jednym z czynników sprawczych rozwoju deficytów pamięci przestrzennej jest zaburzenie dorosłej neurogenezy. Pozytywna modulacja jej przebiegu może stanowić jeden z interesujących „targetów" dla potencjalnych leków stosowanych w leczeniu demencji starczej. W ten nurt wpisały się kolejne badania Habilitantki, która oceniała wpływ fumaranu dimetylu na profil zależnych od wieku zmian deficytowych. W doświadczeniach potwierdzono, że zarówno wiek jak i iniekcja STZ do komór mózgu prowadzą do pogorszenia pamięci przestrzennej, a zjawisku temu towarzyszą istotne zaburzenia procesu neurogenezy w niszach neurogennych (zakręt zębaty hipokampa, strefa podkomorowa) oraz znaczny spadek liczby neuronów zawierających BDNF w hipokampie i opuszce węchowej. Działanie prokognitywne fumaranu obserwowano szczególnie u osobników młodych. Obserwacja ta sugeruje jego silny wpływ na indukcję postnatalnej neurogenezy, gdyż u szczurów starszych efekt ten był widoczny w ograniczonym zakresie (*Int J Mol Sci, 2022)*. Istotne znaczenie dla badań roli procesów zapalnych w patomechanizmach AD ma praca opublikowana w roku 2022 (*J Inflamm Res*). Analizę wybranych parametrów aktywności układu odpornościowego prowadzono na obwodzie (krew, śledziona) i wykazano zaburzenia w aktywności komórek odpornościowych w modelu AD, których wyraźnym induktorem był zaawansowany wiek. Podanie fumaranu minimalizowało deficyty, między innymi poprzez wpływ na liczbę i profil limfocytów, jak i obwodową ekspresję cytokin kierując ją w kierunku przeciwzapalnym. Wyniki te wskazują, że fumaran dimetylu ma immunomodulacyjne działanie obwodowe, a jego skuteczność potęguje starzenie się zwierząt.

W ostatniej pracy oryginalnej badano skuteczność fumaranu dimetylu w objawowej fazie zmian w modelu AD (*Mol Neurobiol, 2024*). Dwutygodniowa terapia tym związkiem przeprowadzona w fazie późnych i utrwalanych zmian, obecnych pół roku od podania STZ, normalizowała deficyty parametrów pamięci przestrzennej, pomimo tylko lokalnego wpływu na obecne zmiany neuropatologiczne (agregację amyloidu β, patologiczne splątki neurofibrylarne czy obniżoną aktywność fagocytarną komórek mikrogleju). Te kluczowe obserwacje mogą mieć istotność translacyjną i wskazywać na przydatność fumaranu dimetylu we wdrażaniu terapii tym związkiem w objawowej/późnej fazie choroby Alzheimera. W cyklu zawarto także pracę przeglądową opublikowaną w *Eur J Pharmacol* (2022), która stanowi cenne kompendium podsumowujące

dotychczasowy stan wiedzy i analizę skuteczności terapeutycznej fumaranu dimetylu i jego czynnego metabolitu monometylu w modelach chorób neurodegeneracyjnych. Habilitantka przedstawia w niej dotychczasowe wyniki badań *in vitro* i prób przedklinicznych w modelach zwierzęcych, a także podjęła próbę usystematyzowania dostępnej wiedzy dotyczących mechanizmów głównie antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego działania tych związków.

W podsumowaniu stwierdzam, że powiązane tematycznie artykuły naukowe wchodzące w skład ocenianego cyklu przedstawionego przez Habilitantkę do postępowania habilitacyjnego mają dużą wartość poznawczą. Uzyskane wyniki, oceniam wysoko, podkreślając ich nowatorski charakter. Wykonane i opublikowane przez Habilitantkę badania wskazują na przydatność i duży potencjał terapeutyczny fumaranu dimetylu w łagodzeniu deficytów poznawczych oraz modulacji niektórych parametrów odwodowych i centralnych układu odpornościowego w szczurzym modelu postaci sporadycznej choroby Alzheimera, opartym o podania streptozotocyyny. Uważam, że zaprezentowane w niniejszym cyklu pięciu prac oryginalnych (wzbogacone przeglądem literatury w pracy przeglądowej) wyniki badań stanowią znaczący wkład w rozwój naszej wiedzy dotyczącej potencjalnych targetów dla terapii choroby Alzheimera. O ich interdyscyplinarności i wartości translacyjnej świadczą pionierskie znaleziska wskazujące na szczególny potencjał fumaranu dimetylu u osobników starszych, a także jak wykazano w ostatniej pracy oryginalnej możliwość zastosowania tego związku w terapii choroby Alzheimera także w fazie objawowej – klinicznej.

3. Pozostałe osiągnięcia

Dr Irena Majkutewicz w dokumentacji przedłożonej do oceny wskazała także na inne osiągnięcia naukowe nie wchodzące w skład monotematycznego cyklu artykułów naukowych omówionych powyżej. Wśród nich wymienić należy:

a) określenie zależności czynnościowych pomiędzy wybranymi strukturami układu mezolimbicznego i wpływu czynników indywidualnej zmienności behawioralnej na aktywność struktur limbicznych;

b) ocenę wpływu głębokiej stymulacji jadra niskowzgórzowego na objawy motoryczne i pozamotoryczne, wybrane parametry aktywacji ośrodkowego i obwodowego układu odpornościowego oraz poziom aktywacji neuronalnej w szczurzym modelu choroby Parkinsona;

c) oraz weryfikację potencjału terapeutycznego genisteiny w chorobie Alzheimera.

Pierwsze z wymienionych osiągnięć wskazało na wzajemne zależności pomiędzy strukturami układu mezolimbicznego, ze szczególnym uwzględnieniem roli brzusznego pola nakrywki śródmózgowia (VTA) w procesach torowania reakcji wyzwalanej przez stymulację VTA po uszkodzeniu homologicznej struktury w półkuli przeciwnej. W badaniach udowodniono, że VTA oprócz roli w motywacyjnych aspektach zachowań biologicznych jak eksploracja czy reakcja pokarmowa odgrywa także rolę w indukcji rytmu theta w hipokampie, a wrażliwość układu mezolimbicznego podlega modyfikacji poprzez czynniki zmienności osobniczej (np. wpływ nowego otoczenia). Wyniki tych badań opublikowano w pięciu pracach oryginalnych w latach 2010-2013, a część z nich była podstawą rozprawy doktorskiej dr Majkutewicz.

W ramach drugiego wskazanego przez Habilitantkę osiągnięcia wykazano, że głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego poprawia funkcje motoryczne i redukuje poziom lęku w szczurzym modelu choroby Parkinsona (jednostronna iniekcja 6-OHDA), a także indukuje zmiany w profilu parametrów immunologicznych ocenianych w krwi obwodowej. Ciekawą była niewątpliwie obserwacja, iż progresywna neurodegeneracja, w tym uszkodzenie komórek dopaminergicznych istoty czarnej, wzmacnia przeciwzapalny efekt stymulacji jądra niskowzgórzowego, a w mechanizmach tych kluczową rolę odgrywa obniżenie poziomu cytokiny IL-6. Wyniki te opublikowano w dwóch pracach wieloautorskich (w latach 2021-2023) w prestiżowych czasopismach (Q1).

W ramach osiągnięć dr Majkutewicz wymienia także pozytywną weryfikację stosowania genisteiny w modulacji zaburzeń pamięci przestrzennej, redukcji lęku oraz modulacji poziomu białek neurotoksycznych, kluczowych w rozwoju deficytów w chorobie Alzheimera. W badaniach tych ponownie wykorzystano dobrze poznany już przez Habilitantkę szczurzy model AD, a uzyskane znaleziska przedstawiono w opublikowanej w czasopiśmie Neuropharmacology (2019) pracy oryginalnej oraz objęto ochroną patentową.

Dorobek naukowy dr Ireny Majkutewicz obejmuje zatem nie tylko cykl monotematycznych artykułów, ale także i inne osiągnięcia badawcze, które od uzyskania stopnia doktora nauk biologicznych składają się na całościowy dorobek liczący 19 publikacji z listy filadelfijskiej oraz ponad 60 komunikatów zjazdowych. O uznanej pozycji jako eksperta świadczy także powierzenie Habilitantce przygotowania 13 rozdziałów w tematycznych monografiach.

Swoją aktywność naukową Habilitantka w większości prowadziła w macierzystej jednostce Uniwersytetu Gdańskiego, a prace doświadczalne opierano na finansowaniu z projektów przyznanych przez KBN (2001-2003), a w latach następnych przez MNiSW oraz NCN. W większości tych projektów dr Majkutewicz prowadziła prace doświadczalne, co pozwoliło na udoskonalenie i zwiększenie interdyscyplinarności warsztatu badawczego Habilitantki. W roku 2014, dr Majkutewicz uzyskała jak dotychczas jedyny projekt – Sonata, finansowany przez NCN, którego była kierownikiem. Jego celem była ocena wpływu fumaranu dimetylu na pamięć przestrzenną, procesy neurozapalenie, neurodegeneracyjne i neurogenezę w modelu choroby Alzheimera. Uzyskane finansowanie pozwoliło na przeprowadzenie części prac doświadczalnych stanowiących podstawę monotematycznego cyklu przedstawionego w postępowaniu habilitacyjnym. Z obowiązku recenzenta wspomnę, że pewien mój niedosyt budzi fakt, iż zgodnie z wymogami ustawy działalność naukowa w rozpatrywanym postępowaniu awansowym powinna być realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej. W przypadku Habilitantki na poczet tej aktywności zaliczyć można jedynie 2 miesięczny staż w ramach współpracy z Katedrą Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. I chociaż nie mam zastrzeżeń merytorycznych dotyczących profilu interesujących badań w trakcie odbytego stażu, a także korzyści jakie on implikował (w tym zakup nowoczesnego sprzętu, dwa komunikaty zjazdowe i dwie publikacje przygotowywane do druku) to niedosyt zwłaszcza dotyczący braku współpracy i/lub pracy badawczej prowadzonej przez dr Majkutowicz z ośrodkami zagranicznymi pozostaje nadal aktualny. Spełnienie wymogu ustawowego przez Habilitantkę rozpatrywać można także w oparciu o informacje wskazujące na współpracę badawczą z Wydziałem Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach realizacji projektu dotyczącego udziału receptora GPR18 w aktywności i polaryzacji komórek mikrogleju. Badania te prowadzone są w ramach przyznanego Uniwersytetowi Jagiellońskiemu projektu Sonata NCN, a rola Habilitantki polega na prowadzeniu poznaczeń immunofluorescencyjnych, pomiarach neurodegeneracji oraz podaniach streptozotocyny celem indukcji procesu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Dotychczasowym owocem wspomnianej współpracy są dwa doniesienia zjazdowe ze współautorstwem dr Majkutewicz.

Pracę naukową dr Irena Majkutowicz łączyła z dydaktyką i sprawowaniem opieki nad młodą kadrą. Była opiekunem aż 28 prac licencjackich oraz 18 magisterskich. Jest członkiem Komisji Egzaminacyjnych oraz recenzentem prac dyplomowych. Pełniła także rolę promotora pomocniczego w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora. Aktywność dydaktyczną realizowała między innymi poprzez wykłady „Neurobiologia Behawioralna" dla studentów II roku Psychologii, „Anatomia Funkcjonalna Człowieka oraz Neurofizjologia" dla studentów Biologii oraz poprzez prowadzenie kursów dla studentów Biologii medycznej. W ostatnich latach oferta dydaktyczna Habilitantki objęła także wykłady „Neurofarmakologia z Toksykologią".

Dr Majkutowicz działalność dydaktyczną łączyła z organizatorską, była członkiem Rady Wydziału Biologii (2008-2012), a także Komisji ds. Kształcenia tego samego Wydziału. Angażowała się także w popularyzację nauki np. w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki czy Dni Mózgu prowadząc wykłady tematyczne. Wygłosiła

także kilka wykładów w tym dla Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Pruszczu Gdańskim, na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii w Gdańsku oraz na Wydziale Nauk Społecznych Uniwersytetu Gdańskiego. Szkoda, że swojego doświadczenie jako prelegenta Habilitantka nie wykorzystywała z równą intensywnością do prezentacji wyników swoich badań przed gremium międzynarodowym szczególnie w formie wykładów w języku angielskim. Tym bardziej, że powierzanie dr Majkutewicz recenzji prac przez gremia edytorskie czasopism z listy filadelfijskiej jak *Neuropharmacology, International Immunopharmacology, Neural Regeneration Research czy Frontiers in Pharmacology* wskazuje na ugruntowaną pozycję Habilitantki w kręgach nauki międzynarodowej.

W podsumowaniu stwierdzam, że dr Irena Majkutewicz posiada wartościowe osiągnięcia badawcze. Szczególne znaczenie wśród nich ma cykl monotematycznych publikacji, które stanowią istotny wkład do rozwoju wiedzy dotyczącej podłoża oraz nowych potencjalnych terapii chorób neurodegeneracyjnych. Nowatorski charakter przedstawionych przez Habilitantkę obserwacji wymaga niewątpliwie jeszcze dalszych weryfikacji, tym niemniej już na obecnym etapie wydaje się stanowić obiecującą ścieżkę dla nowatorskich farmakoterapii, których istotność potęguje lawinowy proces starzenia się społeczeństw, a tym samym intensyfikacja rozwoju chorób ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie wykazany w badaniach przedklinicznych przez dr Irenę Majkutewicz zależny od wieku prokognitywny, protekcyjny oraz przeciwzapalny mechanizm działania fumaranu dimetylu, może mieć w przyszłości istotny potencjał translacyjny, poprzez próby zastosowania tego związku w badaniach klinicznych w przebiegu choroby Alzheimera, która jako obciążenie cywilizacyjne stanowi narastający problem społeczny i ekonomiczny.

Dlatego korzystając z przysługujących recenzentowi praw stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia dr Ireny Majkutewicz spełniają wymogi stawiane postępowaniom o nadanie stopnia doktora habilitowanego zawartym w art. 219 ust.1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Kraków, 19.08.2025 Prof. dr hab. n med. Agnieszka Basta-Kaim

Agnieszka Basta-Kaim
Elektronicznie podpisany przez Agnieszka Basta-Kaim
Data: 2025.08.20 11:52:35 +02'00'

Podpis elektroniczny/certyfikat został usunięty podczas anonimizacji dokumentu.

ul. Smętna 12
31-343 Kraków
e-mail: ifpan@if-pan.krakow.pl
www.if-pan.krakow.pl
tel.: +48 12 662 32 20
+48 12 662 32 05
+48 12 662 32 49
fax: +48 12 637 45 00