

Warszawa 08.09.2025

INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk
Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału
02-106 Warszawa, ul. Pawińskiego 5

Prof .dr hab. Joanna B Strosznajder

Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Recenzja

Wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Pani dr Ireny Marii Majkutewicz

Podstawę opracowania recenzji stanowił wniosek Pani dr Ireny M. Majkutewicz z siedmioma Załącznikami w tym dane wnioskodawcy, kopia dyplomu doktora nauk biologicznych, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych, publikacje naukowe stanowiące osiągnięcie naukowe oraz pliki kopii pozostałych publikacji i dokument potwierdzający odbycie stażu naukowego.

Recenzja dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego pt „**Ocena potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu w szczurzym modelu choroby Alzheimera**” dokonana została na podstawie wymienionych powyżej dokumentów przesłanych przez Przewodniczącą Rady Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Gdańskiego za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej.

Dane podstawowe dotyczące sylwetki Habilitantki

Pani dr Irena M. Majkutewicz jest biologiem, w 2001 roku uzyskała tytuł magistra biologii na Wydziale Biologii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego na podstawie pracy magisterskiej: „Wpływ immunizacji komórkami białaczki mysiej YAC-1 na ekspresję protoonkogenu c-fos w mózgu oraz na aktywność cytotoksyczną NK i obraz biało-krwinkowy u szczura”, promotor pracy: prof. dr hab. Juliusz Tokarski.

W 2008 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych w zakresie biologii, na podstawie rozprawy doktorskiej: „Topografia procesów aktywacyjnych w mózgu szczura po jednostronnych uszkodzeniach i stymulacji brzuszego pola nakrywki śródmózgowia”, promotor prof. dr hab. Weronika Trojnar-Tokarska. Następnie kontynuowała badania na tym samym Wydziale, ale w Katedrze Fizjologii Zwierząt i Człowieka na etacie naukowo dydaktycznym i kolejno na stanowisku asystenta, a od roku 2009 do chwili obecnej, na stanowisku adiunkta naukowo-badawczego.

Pani dr Irena Majkutewicz odbyła staż naukowy w Katedrze Biochemii Uniwersytetu Gdańskiego

Informacje o osiągnięciach naukowych ,

Dane naukometryczne

Sumaryczny Impact Factor według Web of Science (WoS) wynosi 72,941. Liczba cytowań publikacji wnioskodawczynie wg WoS wynosi 306, a bez autocytowań 262.

Liczba artykułów cytujących: 256, a bez artykułów własnych: 235

Indeks Hirscha według WoS wynosi 9, a według Scopus 8.

Suma punktów ministerialnych wynosi 128

Liczba publikacji po uzyskaniu stopnia naukowego doktora wynosi 19 w tym zestawieniu znajduje się 5 publikacji oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Ocena osiągnięcia naukowego została przeprowadzona na mocy ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2023r poz 742).

Do oceny jako osiągnięcie naukowe Habilitantka przedstawiła cykl 6 –ciu monotematycznych artykułów naukowych opublikowanych w pismach naukowych o zasięgu międzynarodowym pod tytułem „Ocena potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu w szczurzym modelu choroby Alzheimera”. Przedstawione publikacje osiągnęły sumaryczny współczynnik oddziaływania IF 25.631 i liczbę cytowań 138 .

Na cykl publikacji osiągnięcia naukowego składa się pięć publikacji oryginalnych oraz jedna publikacja poglądowa.

Publikacje oryginalne

1. *Dimethyl fumarate attenuates intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory impairment and hippocampal neurodegeneration in rats.* **Majkutewicz I**, Kurowska E, Podlacha M, Myślińska D, Grembecka B, Ruciński J, Plucińska K, Jerzemowska G, Wrona D. Behav Brain Res. 2016, 308: 24-37. IF 3,002; Q2,
2. *Age-dependent effects of dimethyl fumarate on cognitive and neuropathological features in the streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease.* **Majkutewicz I**, Kurowska E, Podlacha M, Myślińska D, Grembecka B, Ruciński J, Pierzynowska K, Wrona D. Brain Res. 2018, 1686: IF 2,929; Q2.
3. *Dimethyl fumarate alleviates adult neurogenesis disruption in hippocampus and olfactory bulb and spatial cognitive deficits induced by intracerebroventricular streptozotocin injection in young and aged rats.* Kurowska-Rucińska E, Ruciński J, Myślińska D, Grembecka B, Wrona D, **Majkutewicz I**. Int J MolSci. 2022, 23:15449. IF: 5,6; Q1.
4. *Dimethyl fumarate as the peripheral blood inflammatory mediators inhibitor in prevention of streptozotocin-induced neuroinflammation in aged rats.* Wrona D, **Majkutewicz I**, Świątek G, Dunacka J, Grembecka B, Glac W. J Inflamm Res. 2022, 15:33-52. IF: 4,5; Q2.
5. *Diverse efficacy of dimethyl fumarate in alleviating the late streptozotocin-induced cognitive impairment and neuropathological features in rat.*
Majkutewicz I, Kurowska-Rucińska E, Ruciński J, Myślińska D, Grembecka B, Mantej J, Dzik K. Mol Neurobiol 2024, 61:7751-7766. IF: 4,6; Q1..
6. *Dimethyl fumarate: A review of preclinical efficacy in models of neurodegenerative diseases.* **Majkutewicz I**. Eur J Pharmacol. 2022, 926:175025. IF: 5,0; Q1.

Habilitantka jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach oryginalnych i jedynym autorem w publikacji poglądowej oraz autorem korespondencyjnym w 5 -ciu publikacjach. Poza tym jak wynika z oświadczeń we wszystkich publikacjach Jej wkład jest istotny w przeprowadzaniu doświadczeń, opracowywaniu wyników i w przygotowaniu manuskryptu. Wszyscy współautorzy opublikowanych prac złożyli oświadczenia. Z analizy dokumentów wynika znacząca rola Habilitantki w prowadzeniu badań i przygotowaniu manuskryptów do publikacji, potwierdza to również fakt, że jest autorem korespondencyjnym w czterech załączonych publikacjach oryginalnych i jedynym autorem pracy poglądowej.

Pani dr Irena M. Majkutewicz podjęła się bardzo ważnego zadania, badania leku uprzednio dokładnie przebadanego i zatwierdzonego przez FDA, dimetylu fumaranu (DMF) na przebieg procesów neurodegeneracyjnych i zaburzeń pamięci w modelu zwierzęcym postaci sporadycznej choroby Alzheimera (AD). Wiadomo, że etiologia postaci sporadycznej AD jest bardzo złożona i nie poznana do chwili obecnej jak również terapia jest mało skuteczna. W obecnej sytuacji bardzo istotne pozostaje poszukiwanie leków, które mogłyby spowalniać, łagodzić przebieg postaci sporadycznej AD, który dotyka ponad 90 % przypadków tej choroby.

Przeprowadzone badania doświadczalne Habilitantki i ich analiza oraz opracowanie w formie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego wykazały, że dimetyl fumaranu (DMF), zatwierdzony przez FDA lek w leczeniu łuszczycy i stwardnienia rozsianego, wykazuje skuteczne działanie neuroprotekcyjne w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera. Badania wskazują na ograniczenie procesów neurodegeneracji, neurozapalenia i stresu oksydacyjnego oraz równoczesną aktywację neurogenezy w hipokampie. Ponadto stwierdzono korzystne działanie DMF na pamięć przestrzenną w badanym szczurzym modelu AD. Stosowany przez dr Majkutewicz model doświadczalny AD został przez nią dokładnie dopracowany i zbadany w konkretnych warunkach. Wszystkie obserwowane zmiany patologiczne dotyczące zaburzeń behawioralnych, zmian komórkowych i procesów molekularnych /biochemicznych wykazały i potwierdziły trafny wybór modelu doświadczalnego AD. Należy podkreślić fakt, że Habilitantka po raz pierwszy zbadała korzystny wpływ DMF na zdolności poznawcze w modelu AD wywołanym domózgowym /dokomorowym podaniem streptozotocyny (STZ). Wyniki wykazały, że u zwierząt młodych (4 m) DMF skutecznie łagodzi wywołane dokomorową iniekcją STZ zaburzenia pamięci przestrzennej zarówno krótkotrwałej, jak i długotrwałej. DMF działa protekcyjnie na przebieg procesów neurodegeneracyjnych i niektóre objawy zapalenia w hipokampie. Ponadto DMF wywiera efekt cytoprotekcyjny na neurony cholinergiczne przegrody przyśrodkowej. DMF wykazuje korzystne działanie w modelu AD wywołanym podaniem STZ u zwierząt starych (22m) u których intensywniej niż u młodych osobników występują charakterystyczne dla AD zmiany neuropatologiczne i behawioralne, wpływa korzystnie na zaburzenia pamięci przestrzennej. Ponadto DMF obniża stopień aktywacji mikrogleju oraz poziom stresu oksydacyjnego i procesów zapalnych. Uzyskane wyniki wykazały, że lek ten łagodzi zaburzenia neurogenezy wywołane iniekcją STZ zarówno u szczurów młodych i starych. W ostatniej pracy zamykającej cyklu publikacji oryginalnych dowiedziono, że DMF podany

zwierzętom 6 miesięcy po iniekcji STZ obniża poziom zaburzeń pamięci przestrzennej oraz w ograniczonym zakresie również ma neuroprotektoryjny wpływ na zmiany neuropatologiczne i powoduje zmniejszenie nagromadzenia agregatów peptydów amyloidu β , oraz na ilość komórek zawierających splątki neurofibrylarne. Udokumentowano, że DMF wpływa również na aktywność fagocytarną mikrogleju w hipokampie i korze mózgowej.

Wyniki badań doświadczalnych prowadzonych przez Habilitantkę w oparciu o owocną współpracę naukową umożliwiły zastosowanie szerokiego wachlarza metod i wykazały że DMF to obiecujący związek o działaniu neuroprotektoryjnym. Uzyskane wyniki wnoszą nowe dane, które wyjaśniają mechanizmy działania DMF i wskazują na potencjalną możliwość wykorzystania ich w przyszłych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby Alzheimer.

Praca przeglądowa zamyka całościowy zestaw publikacji i przedstawia w syntetyczny sposób mechanizmy działania antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego fumaranu dimetylu i jego metabolitu fumaranu monometylu oraz podsumowuje wyniki wszystkich prób zastosowania tych związków w modelach *in vitro* i *in vivo* chorób neurodegeneracyjnych.

Wyniki dotychczasowych badań nad wpływem DMF na przebieg chorób neurodegeneracyjnych w tym choroby Alzheimer wymagają kontynuacji w celu lepszego zrozumienia mechanizmu jego działania i tego zadania podjęła się Habilitantka. Uzyskała finansowanie na prowadzenie tego typu badań (grant NCN Sonata) i to umożliwiło Jej realizację i koordynowanie badań.

W podsumowaniu należy zwrócić uwagę, że omówione, przedyskutowane w publikacjach oraz autoreferacie wyniki badań dr Ireny M. Majkutewicz wykazały skuteczne neuroprotektoryjne działanie dimetylo fumaranu (DMF) w zwierzęcym (szczurzym) modelu choroby Alzheimer. Równocześnie wyniki wskazują na możliwości zastosowania tego leku w badaniach klinicznych celem złagodzenia, spowolnienia przebiegu choroby. Przedstawione i wskazane we wniosku osiągnięcie naukowe spełnia ustawowe kryterium wniesienia znacznego wkładu w rozwój dyscypliny naukowej w tym przypadku nauk biologicznych.

Pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitantki

Dr Irena M. Majkutewicz brała udział w badaniach dotyczących zależności czynnościowych pomiędzy wybranymi strukturami układu mezolimbicznego i analizowała wpływ czynników

zmienności behawioralnej indywidualnej na aktywność struktur limbicznych. Zagadnienie to było w pewnej mierze kontynuacją wcześniejszych badań i dotyczyło bardzo ważnego układu mezolimbicznego w którym istotną strukturą jest brzuszne pole nakrywki śródmózgowia (VTA - Ventral Tegmental Area). Zaburzenia funkcji tego układu odgrywają kluczową rolę w mechanizmie zaburzeń afektywnych oraz uzależnień. Badania dotyczyły również oceny roli ośrodkowego układu cholinergicznego w funkcji brzusznego pola nakrywki (VTA) po uszkodzeniu mózgu. W prowadzonych badaniach Habilitantka we współpracy z zespołem oceniała udział jądra konarowo-mostowego, w modulacji reakcji pokarmowej i eksploracyjnej wyzwalanej przez stymulację elektryczną VTA.

Wyniki wskazują, że wrażliwość układu mezolimbicznego na bodźce i stres, podlega modyfikacji przez czynniki zmienności osobniczej, spośród których kluczową rolę odgrywa aktywność lokomotoryczna i zmiana otoczenia.

Kolejnym ważnym zagadnieniem naukowym Habilitantki były choroby neurodegeneracyjne Choroba Parkinsona (PD) i Choroba Alzheimera (AD). Pani dr Irena M. Majkutewicz brała udział w pracy zespołowej dotyczącej wpływu głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na objawy motoryczne i pozamotoryczne w zwierzęcym modelu choroby Parkinsona. Ponadto była zaangażowana w badania potencjału terapeutycznego genisteiny w chorobie Alzheimera. Należy podkreślić, że wyniki badań wykazały istotne działanie neuroprotektoryjne genisteiny w AD i zostały objęte ochroną patentową.

Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej.

Cały dorobek naukowy dr Ireny M. Majkutewicz od uzyskania stopnia doktora nauk biologicznych w roku 2008 stanowi 19 publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej, 13 rozdziałów w monografiach i ponad 60 komunikatów na konferencje naukowe.

Realizację tych wszystkich badań umożliwił udział w trzech projektach grantowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) lub Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), w których była wykonawcą: oraz grant NCN Sonata pt. „Wpływ fumaranu dimetylu na pamięć przestrzenną, ośrodkowe procesy zapalne, neurodegeneracyjne oraz neurogenezę w szczurzym modelu choroby Alzheimera”.

Pani dr I. Majkutewicz była kierownikiem projektu badawczego Sonata co umożliwiło Jej zrealizowanie części badań stanowiących osiągnięcie naukowe (Publikacja 1 i 2). Wszystkie przekazane we wniosku dane i omówione powyżej wskazują, że Habilitantka w pełni spełnia kryterium dotyczącego aktywności naukowej.

W oparciu o analizę dorobku naukowego Pani dr I.M.Majkutewicz wynika, że prowadzi szeroko zakrojoną współpracę naukową z badaczami Zakładu Biologii Molekularnej, Zakładu Fizjologii, Zakładu Biochemii, Uniwersytetu Gdańskiego oraz z wiodącymi w kraju ośrodkami naukowymi: Instytut Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie oraz pracownikami naukowymi Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Podkreślenia wymaga fakt, że w 2018 roku w ramach wewnątrz wydziałowej, między-katedralnej współpracy z zespołem prof. Grzegorza Węgrzyna z Katedry Biologii Molekularnej brała udział w pionierskich badaniach dotyczących potencjału terapeutycznym genisteiny w modelu szczurzym choroby Alzheimer'a indukowanym streptozotocyną. Była członkiem Zespołu naukowego i zgłoszenia patentowego, który zaowocował uzyskaniem patentu „Genisteina do zastosowania do leczenia choroby Alzheimer'a” (zgłoszenie nr P.425832, patent nr 237739). Aktywność naukowa Habilitantki dotyczyła więcej niż jednej uczelni i instytucji naukowej co świadczy o spełnieniu istotnego kryterium ustawy.

Staż naukowy krótkoterminowy dr I. M. Majkutewicz odbyła w Katedrze Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzatorskich

Pani dr Majkutewicz sprawowała i nadal prowadzi wykłady dla studentów w zakresie :

- Neuroanatomii Funkcjonalnej dla II r. Psychologii,
- Neurobiologicznych Podstaw Zachowania dla II roku Biologii medycznej,
- Podstaw Neuroanatomii dla studentów II roku Biologii medycznej
- Metodologii Badań OUN dla studentów III roku Biologii medycznej.

Od roku 2011 była opiekunem 28 prac licencjackich i 18 magisterskich, a od 2013 jest członkiem Komisji Egzaminacyjnych oraz recenzentem prac dyplomowych.

Z analizy wynika, że Habilitantka aktywnie angażuje się w współpracę naukową, dydaktykę i działalność popularyzatorską

Wniosek końcowy

Na podstawie przeprowadzonej analizy osiągnięcia naukowego i pozostałych przesłanych mi materiałów stwierdzam, że Pani dr Irena M. Majkutewicz spełnia wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. Opiniuję pozytywnie wniosek o nadanie Pani dr Irenie M. Majkutewicz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne. Zwracam się z wnioskiem o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego .

