

Warszawa 08.09.2025

INSTYTUT MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ  
*im. Mirosława Mossakowskiego*  
Polskiej Akademii Nauk  
Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału  
02-106 Warszawa, ul. Pawiańskiego 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 neuroprotektoryjne 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  $\beta$ , 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 Alzheimera.

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 Alzheimera 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 Alzheimera. 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 czasopiśmie 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 Alzheimera indukowanym streptozotocyną. Była członkiem Zespołu naukowego i zgłoszenia patentowego, który zaowocował uzyskaniem patentu „Genisteina do zastosowania do leczenia choroby Alzheimera”(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 .

