

110 MAJ 2013

dr hab. Agnieszka Ługowska
Zakład Genetyki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa

Warszawa, 2 maja, 2013r.

Instytut Psychiatrii i Neurologii
Zakład Genetyki
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
tel. (022) 45 82 610, (022) 45 82 856
fax. (022) 858 91 69 Regon 000288509

Recenzja
osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego,
dydaktycznego i organizacyjnego
Pani doktor Magdaleny Narajczyk

Ocenę osiągnięcia naukowego oraz całokształtu pozostałego dorobku oparłam na podstawie dostarczonych mi materiałów: 1) osiągnięcia naukowego Pani dr Magdaleny Narajczyk pt. „Użycie metod mikroskopii elektronowej w analizie biomarkerów lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz” wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów publikacji składających się na osiągnięcie, 2) autoreferatu, 3) wykazu opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

Pani dr Magdalena Narajczyk ukończyła studia na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego w 2002r. Po obronie pracy magisterskiej była słuchaczką Środowiskowego Studium Doktoranckiego z Biologii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. Po obronie pracy doktorskiej w 2007r., Habilitantka została zatrudniona w Pracowni Mikroskopii Elektronowej Katedry Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego. Od 2011r. dr Narajczyk pełni funkcję kierownika tej pracowni.

Ocena formalna

Osiągnięcie naukowe Pani dr Magdaleny Narajczyk tworzy cykl artykułów spójnych tematycznie, gdyż dotyczą one zastosowania technik mikroskopii elektronowej w badaniach nad mukopolisacharydozami, które należą do rzadkich chorób metabolicznych, uwarunkowanych genetycznie. Na osiągnięcie składa się 5 artykułów opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Stwierdzam, więc, że przedstawione mi do oceny

osiągnięcie naukowe spełnia wymogi określone w Art. 16 Ustawy z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003r. nr 65, poz. 595 ze zm. Dz. U. z 2005r. nr 164, poz. 1365, z 2010r. nr 96, poz. 620, nr 182, poz. 1228, z 2011r. nr 84, poz. 455).

Dołączone do osiągnięcia naukowego oświadczenia współautorów są poprawnie sformułowane i pozwalają ocenić wkład Habilitantki oraz innych autorów w powstanie powyższych artykułów. Pozostałe materiały, nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały prawidłowo i starannie przygotowane.

Stwierdzam, że dostarczone osiągnięcie naukowe i pozostałe materiały spełniają wymogi formalne.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe Pani dr Magdaleny Narajczyk pod tytułem „Użycie metod mikroskopii elektronowej w analizie biomarkerów lizosomalnych chorób spichrzeniowych z grupy mukopolisacharydoz” stanowi zbiór pięciu publikacji będących artykułami oryginalnymi, opublikowanych w latach 2011-2012. Wszystkie te prace są tematycznie spójne, a ich treść jest adekwatna do tytułu osiągnięcia. Artykuły składające się na osiągnięcie naukowe ukazały się w czasopiśmie naukowych o zasięgu międzynarodowym: *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*, *Annals of Neurology*, *Gene*, *Journal of Translational Medicine* oraz *Acta Biochimica Polonica*. Habilitantka jest pierwszą autorką dwóch prac, a w pozostałych pracach jest drugim lub trzecim autorem.

W pierwszej pracy, która ukazała się w *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* wykazano, że zwiększenie dawki genisteiny z 5 do 15 mg/kg masy ciała/dzień u pacjentów z mukopolisacharydozą typu III prowadziło do normalizacji struktury włosów u wszystkich chorych. U osób poddanych terapii badano poziom wydalania glikozoaminoglikanów w moczu i zmiany w strukturze włosów. Genisteina, która należy do izoflawonów roślinnych, w sposób pośredni wpływa na ekspresję genów kodujących białka enzymów zaangażowanych w syntezę glikozoaminoglikanów. Autorzy postulują zwiększenie dawki terapeutycznej genisteiny w leczeniu MPS typu III, kierując się wynikami własnymi oraz wcześniej opublikowanymi wynikami eksperymentów na modelu mysim.

Do podobnego wniosku doprowadziły wyniki próby klinicznej z genisteiną w dawce 10 mg/kg masy ciała/dzień, przedstawione w pracy nr 2, opublikowanej w *Annals of Neurology*. Leczeniu poddano grupę 38 pacjentów z MPS typu III. W tej dawce genisteina prowadziła do obniżenia wydalania glikozoaminoglikanów w moczu i ich stężenia w osoczu, ale nie zaobserwowano istotnych zmian w obrazie klinicznym. Badanie włosów w mikroskopie elektronowym nie pozwoliło na wykrycie zmian w ich morfologii.

Pozytywny wpływ wyższej dawki genisteiny, tzn. 15 mg/kg masy ciała/dzień, wykazano u pacjentów z chorobą Sanfilippo (tzn. mukopolisacharydozą typu III), u których analizowano strukturę włosa w mikroskopie elektronowym skaningowym przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 miesiącach terapii. U 26 spośród 35 pacjentów nastąpiła poprawa morfologii włosów. Wyniki zostały przedstawione w pracy nr 3, ogłoszonej w *Gene*.

Wpływ syntetycznych pochodnych genisteiny badano w kolejnej pracy, która ukazała się w *Journal of Translational Medicine*. Hodowla komórek fibroblastów pobranych od pacjentów z MPS typu IIIA i IIIB w obecności niektórych pochodnych genisteiny prowadziła do zmian w morfologii komórek, zmniejszenia ilości pojedynczych blaszkowatych struktur lizosomalnych oraz innych struktur otoczonych wspólną błoną. Zmiany te obserwowano dzięki wykorzystaniu techniki mikroskopii elektronowej transmisyjnej. Wyniki wskazują, że niektóre syntetyczne pochodne genisteiny charakteryzują się niską cytotoksycznością, niewielkim wpływem na proliferację komórkową, zdolnością hamowania syntezy glikoaminoglikanów i spichrzania wewnątrzlizosomalnego. Związki syntetyczne wykazywały lepszą zdolność przekraczania bariery krew-mózg niż genisteina i prawdopodobnie będą mogły być użyte w przyszłości jako leki.

W następnej pracy, opublikowanej w *Acta Biochimica Polonica*, Habilitantka przedstawiła zastosowanie transmisyjnej mikroskopii elektronowej w ocenie zmian ultrastruktury komórek hodowanych w różnych warunkach. Fibroblasty skóry pobrane od pacjenta z MPS typu I poddawano odpowiednio działaniu rekombinowanej alfa-iduronidazy, genisteiny oraz genisteiny i alfa-iduronidazy jednocześnie. Fibroblasty skóry pobrane od pacjenta z MPS typu IIIA poddawano działaniu genisteiny. Efekty tego traktowania oceniano podając liczbę złożonych struktur lizosomalnych na 100 μm^2 przekroju komórki. Na podstawie uzyskanych wyników autorka dochodzi do wniosku, że określenie ilości złożonych struktur lizosomalnych na 100 μm^2 jest ilościowym sposobem oszacowania zmian zachodzących w komórkach MPS pod wpływem różnych związków. Metoda ta jest porównywalna z metodami biochemicznymi.

Uważam, że do najważniejszych osiągnięć dr Magdaleny Narajczyk należy wykorzystanie analizy struktury włosów z użyciem skaningowej mikroskopii elektronowej jako nieinwazyjnej metody monitorowania leczenia mukopolisacharydoz, a ponadto użycie analizy ultrastruktury komórek obserwowanych w transmisyjnej mikroskopii elektronowej jako biomarkera pozwalającego na szacowanie zmian zachodzących w komórkach w sposób ilościowy.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego Pani dr Magdaleny Narajczyk pragnę stwierdzić, że składające się na nią prace cechują się dobrym poziomem merytorycznym, posiadają walory poznawcze i praktyczne i stanowią znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat rzadkich chorób metabolicznych, jakimi są mukopolisacharydozy. W związku z tym uważam, że przedstawione

mi do oceny osiągnięcie spełnia wymogi konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, Pani dr Magdalena Narajczyk jest współautorką 8 artykułów, opublikowanych po doktoracie oraz 2 – przed doktoratem. Wśród 8 artykułów napisanych po doktoracie wszystkie prace zostały napisane w języku angielskim i opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Tematyka tych prac skupia się między innymi na efektach traktowania różnymi flawonoidami komórek fibroblastów pobranych od pacjentów z mukopolisacharydozami. Wyniki wskazują, że flawonoidy stanowią ważną grupę związków o potencjalnym zastosowaniu w terapii za pomocą redukcji substratu. Habilitantka brała również udział w nowatorskich pracach wykorzystujących siRNA w celu inhibicji ekspresji genów kodujących białka enzymów zaangażowanych w szlaki syntezy glikozoaminoglikanów. Ponadto, zajmuje się badaniem budowy bakteriofagów izolowanych z różnych środowisk.

Pani dr Magdalena Narajczyk uczestniczyła również w zjazdach krajowych i zagranicznych, o czym świadczy liczba 16 doniesień zjazdowych. Brała udział w pracach komitetu organizacyjnego Polskiego Kongresu Genetyki w Gdańsku, w 2004r.

Habilitantka uczestniczyła jako wykonawca w licznych grantach sponsorowanych przez NCN, MNiSW i Fundację na Rzecz Nauki Polskiej.

Prace naukowe Habilitantki cytowane były 74 razy (wg bazy Web of Science) przez innych naukowców, sumaryczny impact factor wyniósł 45,234, wskaźnik Hirscha: 5.

Działalność naukowa Pani dr Magdaleny Narajczyk została uhonorowana nagrodą Polskiego Towarzystwa Genetycznego w 2010r. za najlepszy cykl prac genetycznych opublikowanych w latach 2007-2009.

Uważam, że dorobek naukowy Pani dr Magdaleny Narajczyk jest znaczący i spełnia kryteria opisane w Ustawie z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Pani dr Magdalena Narajczyk jest aktywnym dydaktycznie pracownikiem naukowym. Pełniła funkcję opiekuna 2 prac magisterskich. Prowadzi ćwiczenia laboratoryjne „Techniki mikroskopowe” dla studentów Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadziła również warsztaty i pokaz multimedialny podczas Bałtyckiego Festiwalu Nauki. Popularyzuje wiedzę na temat pracy biologa wśród uczniów szkół ponadgimnazjalnych.

Habilitantka jest członkinią Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka.

Wniosek końcowy

W posumowaniu oceny osiągnięcia naukowego dr Magdaleny Narajczyk pragnę stwierdzić, że stanowi ono znaczny wkład w rozwój wiedzy na temat genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych. Całokształt dorobku naukowego oraz istotna aktywność naukowa Habilitantki uzasadniają nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Na podstawie analizy osiągnięcia oraz pozostałego dorobku naukowego Pani dr Magdaleny Narajczyk uważam, że spełniają one warunki określone w Art. 16 Ustawy z dn. 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i pozwalają mi na poparcie wniosku Pani dr Magdaleny Narajczyk o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk biologicznych w dyscyplinie biologia.

Agnieszka Lopuszka