



**Instytut Farmakologii
Polskiej Akademii Nauk**

INSTYTUT FARMAKOLOGII
POLSKIEJ AKADEMII NAUK
ul. Smętna 12
31-343 Kraków
Dyrektor
telefon: (12) 662 32 96
(12) 637 48 93

Centrala
telefon: (12) 662 32 20
(12) 637 40 22
fax: (12) 637 45 00
e-mail: ifpan@if-pan.krakow.pl
www.if-pan.krakow.pl

Recenzja rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Bartłomieja Szulczyka pt.: „Modulacja kanałów jonowych i potencjału błonowego przez receptory dopaminergiczne i adrenergiczne w neuronach piramidowych kory przedczołowej”, ocena Jego osiągnięć naukowo-badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej.

Ocena wykonana na wniosek Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów z dnia 12 grudnia 2016 r., na podstawie kryteriów określonych w art. 18a ust. 5 Ustawy z dnia 12 września 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595; Dz.U. z 2005, nr 164, poz. 1365; Dz.U. z 2011 r., nr 84, poz. 455).

Życiorys naukowy

Dr n. med. Bartłomiej Szulczyk jest absolwentem I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który ukończył w roku 2002. Bezpośrednio po ukończeniu studiów dr Szulczyk rozpoczął studia doktoranckie w Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej na macierzystej uczelni, gdzie w roku 2006 obronił (z wyróżnieniem) pracę doktorską pt. „Zmiany plastyczne prądów Na⁺ i K⁺ w neuronach współczulnych gruczołowych po ich odnerwieniu” (promotor: prof. dr hab. Hubert Kwieciński). Pracę zawodową w roku 2007 rozpoczął na stanowisku adiunkta w Zakładzie Fizjologii Człowieka, a od roku 2012 na tym samym stanowisku pracuje w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii WUM. W trakcie studiów odbył 2 półtoramiesięczne staże naukowe na Uniwersytecie w Oksfordzie.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

Od początku pracy naukowej zainteresowania Habilitanta skupiają się na wyjaśnianiu mechanizmach regulacji aktywności neuronów obwodowych oraz mózgu. Kandydat stosując różne techniki elektrofizjologiczne dla potrzeb badań skryningowych, w tym rejestracja

pojedynczych kanałów jonowych w neuronach rozproszonych, dendrytach czy aksonach, rejestracja prądów jonowych i potencjałów błonowych neuronów w skrawkach, badań (i) właściwości kanałów jonowych potencjałozależnych w neuronach wybranych organów i struktur mózgu, (ii) kanały jonowe regulowane przez receptory metabotropowe dla monoamin i acetylocholino oraz (iii) procesy przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego od receptora do kanałów jonowych.

Do ważnych osiągnięć naukowo-badawczych przed uzyskaniem stopnia doktora należą:

- wykazanie różnic kinetycznych prądów jonowych Na^+ wrażliwych i niewrażliwych na tetradotoksynę w neuronach czuciowych serca szczura;
- wykazanie wpływu odnerwienia na właściwości potencjałozależnych prądów jonowych Na^+ (amplituda i gęstość prądów) w neuronach współczulnych gruczołowych zwoju szyjnego górnego szczura;
- wykazanie wpływu odnerwienia na właściwości potencjałozależnych prądów jonowych K^+ w neuronach współczulnych gruczołowych pozazojowych zwoju szyjnego górnego szczura;
- wykazanie wpływu ATP i GTP (model hipoksji) na właściwości prądów jonowych K^+ w neuronach współczulnych tkanki gruczołowej i mięśniowej szczura.

Działalność naukowo-badawcza Kandydata prowadzona po obronie pracy doktorskiej w dalszym ciągu koncentruje się na badaniach regulacji aktywności neuronów mózgu przez neuroprzekazniki u szczurów w różnym wieku. W badaniach tych – jako współautor prac – wykazał:

- że molekularny mechanizm związany z przeciwdrgawkowym efektem związku ADD 424042 związany jest z blokadą kanałów jonowych Na^+ oraz z hamowaniem potencjałów czynnościowych indukowanych bodźcami depolaryzującymi w neuronach piramidowych kory przedczołowej;
- że właściwości i ekspresja kanałów K^+ BK w neuronach kory piramidowej zależą od wieku szczura, przy czym kanały te nie ulegają ekspresji w wieku dojrzewania.

W dorobku habilitacyjnym zwraca uwagę zawartość tematyczna prac oraz rzetelnie dopracowane techniki badawcze.

Na podstawie analizy dorobku naukowego Kandydata wykonanej przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 24 sierpnia a 2016 r. w skład całego dorobku naukowego (włączając cykl prac habilitacyjnych) dra Bartłomieja Szulczyka,

wchodzi 10 publikacji oryginalnych w czasopismach z IF (6 opublikowanych po doktoracie), 2 prace przeglądowe w czasopismach bez IF (przed doktoratem), 1 praca popularno-naukowa w czasopiśmie bez IF (przed doktoratem), 1 publikacja pełnotekstowa w suplemencie czasopisma bez IF (po doktoracie) oraz 1 rozdział w podręczniku krajowym (po doktoracie). Dorobek Kandydata uzupełniają streszczenia konferencyjne przedstawione na zjazdach międzynarodowych (12) oraz krajowych (4), z których 12 zostało opublikowanych po doktoracie.

Dr B. Szulczyk jest pierwszym autorem w 8 publikacjach naukowych, a 2 prace są jednoautorskie co potwierdza Jego istoty wkład zarówno koncepcyjny jak i praktyczny przy realizacji badań oraz przygotowaniu manuskryptów do druku.

Według analizy bibliometrycznej na podstawie bazy danych Web of Science łączny współczynnik oddziaływania prac których Kandydata jest współautorem wynosi 27,885, a suma punktów KBN/MNiSW: 202. Według tej samej bazy danych prace te były cytowane 46 razy (bez autocytowań), a współczynnik Hirscha osiągnął wartość 4. Za swoje osiągnięcia naukowe dr B. Szulczyk został wyróżniony nagrodami zespołowymi Ministra Zdrowia (2004) oraz dwukrotnie Rektora WUM (2009, 2014).

Choć od uzyskania stopnia doktora Habilitant powiększył swój dorobek naukowy publikowane w czasopismach o większym współczynniku oddziaływania, dorobek ten jest bardzo mały, a dane bibliometryczne wskazują na niski poziom jego umiędzynarodowienia. Co więcej, brakuje dowodów na umiejętność pozyskiwania funduszy na badania naukowe i zarządzania projektami przez Kandydata.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego znaczny wkład autora w rozwój dyscypliny naukowej

Monotematyczny cykl publikacji stanowiący podstawę postępowania habilitacyjnego, którego tematem jest *„Modulacja kanałów jonowych i potencjału błonowego przez receptory dopaminergiczne i adrenergiczne w neuronach piramidowych kory przedczołowej”* składa się z 4 oryginalnych prac pochodzących z lat 2008-2016. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie JCR o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 9,3, co przekłada się na 77 pkt. MNiSW. Dwie prace są jednoautorskie, w 1 pracy Habilitant jest pierwszym autorem, a w ostatniej - drugim autorem.

Na podstawie oświadczeń współautorów można stwierdzić że Habilitant jest autorem dominującym zarówno w kwestii koncepcji badań, ich przeprowadzeniu jak i opublikowania (w publikacjach deklaruje udział 60-100% w całości pracy).

Przedmiotem badań Habilitanta były mechanizmy powstawania przedłużonych depolaryzacji w neuronach piramidowych kory przedczołowej u zwierząt. Powyższa struktura mózgu reguluje m.in. planowanie oraz konsekwencje ruchów i działań, stany emocjonalne, działanie pamięci roboczej oraz kontroluje przebieg procesów poznawczych. Zaburzenia funkcji poznawczych są odzwierciedleniem patologii centralnego układu nerwowego, a towarzyszą one wielu chorobom neurodegeneracyjnym i psychicznym. A zatem dysfunkcje aktywności neuronów kory przedczołowej, w tym przedłużona depolaryzacja w neuronach piramidowych kory przedczołowej, mogą być ważnym markerem tych chorób i podłożem terapii ich patologii. Aktywność neuronów kory przedczołowej jest regulowana m.in. przez dopaminę i noradrenalinę, w wyniku działania tych neuroprzekaźników na odpowiednie receptory, a dalej poprzez mechanizmy wewnątrzkomórkowe ulega zmianie aktywność błonowych kanałów jonowych. Mechanizmy odpowiedzialne za regulację aktywności neuronów kory przedczołowej przez neuroprzekaźniki mogą być podstawą do korekty zaburzeń funkcji poznawczych, choć wiedza na ich temat jest jeszcze niedostateczna. Stąd badania Habilitanta zawarte w cyklu prac stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego obejmowały:

- wyjaśnienie roli receptorów dopaminowych i ich efektorów wewnątrzkomórkowych w regulacji potencjału błonowego przez kanały jonowe typu GIRK selektywnie przewodne dla jonów K^+ w skrawkach kory przedczołowej u szczurów młodych;
- zbadanie wpływu pobudzenia receptorów dopaminergicznych i wyjaśnienie mechanizmu przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego na właściwości potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ w neuronach piramidowych kory przedczołowej u szczurów dorosłych;
- znaczenie pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych i wyjaśnienie sposobu przekazywania sygnału wewnątrz komórki na właściwości potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ w neuronach piramidowych kory przedczołowej u szczurów młodych;
- wyjaśnienie udziału stymulacji receptorów beta-adrenergicznych oraz mechanizmu przekazywania sygnału pomiędzy receptorem i zależnym od tych receptorów efektem błonowym na potencjał błonowy rejestrowany w ciałach komórkowych i w dendrytach neuronów piramidowych kory przedczołowej szczurów młodych.

Dokonania dra Bartłomieja Szulczyka przedstawione w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe są interesujące, a podjęta problematyka badawcza stanowi niewątpliwie ważny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny nauki. Z drugiej strony badania prowadzone u zwierząt naiwnych (kontrolnych) nie odzwierciedlają zaburzeń funkcji poznawczych i dalej patologii centralnego układu nerwowego. W pracach i autoreferacie dominuje opis i rejestracja faktów, natomiast brakuje pogłębionej dyskusji wyników.

W swoich badaniach Kandydat zastosował różne metody elektrofizjologiczne (metoda łątkowa z rozproszonych neuronów, metoda perforowanych łątek z użyciem gramicydyny, metoda „whole-cell voltage-clamp”) oraz manipulacje farmakologiczne (użycie selektywnych ligandów receptorów, enzymów oraz kanałów jonowych).

Osiągnięciem Habilitanta było wykazanie znaczenia aktywacji receptorów dopaminianergicznym typu D1 w: (i) powstawaniu przedłużonych depolaryzacji w neuronach piramidowych kory przedczołowej, oraz zależnego od tej aktywacji zamknięcia kanałów K^+ typu GIRK i depolaryzacji błony komórkowej w których pośredniczy kinaza białkowa typu C (praca 1), (ii) obniżeniu progu pobudzenia potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ z równoczesnym generowaniem serii potencjałów czynnościowych na szczycie przedłużonych depolaryzacji w wyniku pobudzenia kinazy białkowej typu A (praca 2).

W kolejnych badaniach dr B. Szulczyk stwierdził udział receptorów beta-adrenergicznych w zjawisku powstawania przedłużonych aktywności neuronów piramidowych kory przedczołowej szczurów poprzez obniżenie progu pobudzenia potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ z równoczesnym generowaniem serii potencjałów czynnościowych w wyniku pobudzenia kinaz białkowych typu A i C (praca 3), a zjawisko to dotyczy zarówno błony komórkowej i dendrytów apikalnych (praca 4).

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

W zakresie działalności dydaktycznej Habilitant prowadził i prowadzi zajęcia (ćwiczenia, seminaria oraz wykłady) z fizjologii i patofizjologii w językach polskim i angielskim ze studentami zgodnie z Jego funkcjami nauczyciela akademickiego.

Dr B. Szulczyk sprawował opiekę naukową nad 3 pracami magisterskimi wykonanymi na Wydziale Farmaceutycznym WUM oraz nad pracami badawczymi studentów. Habilitant był też współorganizatorem pikniku naukowego organizowanego przez WUM i Polskie Radio

(2016). Współpracował i współpracuje z krajowymi jednostkami naukowymi oraz z katedrami macierzystej Uczelni, realizując – jako wykonawca - granty KBN (1), MNiSW (1) i NCN (3).

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z całościowym dorobkiem naukowym, z rozprawą habilitacyjną przedstawioną w postaci 4 publikacji monotematycznych, a także z dorobkiem organizacyjnym i dydaktycznym dra Bartłomieja Szulczyka uważam, że złożony do oceny wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest przedwczesny.

Kandydat wprawdzie wykazuje kreatywność w zakresie identyfikowania wartościowych problemów naukowych i ma dobry warsztat badawczy, a publikacje wchodzące w skład pracy habilitacyjnej zawierają istotne nowości naukowe i stanowią wkład autora w rozwój uprawianej przez niego dziedziny naukowej, słabością są: ubogi dorobek naukowy, niewielka liczba publikacji w czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej, niski poziom umiędzynarodowienia dorobku naukowego oraz uczestnictwa w życiu naukowym środowiska, brak umiejętności zdobywania funduszy na badania naukowe i kierowania projektami naukowymi.

W mojej opinii Kandydat niestety nie spełnił wszystkich wymogów ustawowych (Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595; Dz.U. z 2005, nr 164, poz. 1365; Dz.U. z 2011 r., nr 84, poz. 455) i nie posiada kwalifikacji do samodzielnego prowadzenia działalności badawczej. W związku z tym nie mogę przychylić się do poparcia wniosku o dopuszczenie dr n. med. Bartłomieja Szulczyka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Kraków, 14.02.2017 r.

KIEROWNIK
PRACOWNI FARMAKOLOGII UZALEŻNIEŃ

Prof. dr. hab. Małgorzata Filip