

Ocena rozprawy habilitacyjnej, oraz dorobku naukowego w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Grzegorzowi A. Czapskiemu

Dr Grzegorz A. Czapski jest magistrem biotechnologii, absolwentem Uniwersytetu Marii Skłodowskiej-Curie w Lublinie z roku 1994. Tematem jego pracy magisterskiej wykonanej pod kierunkiem dr hab. Mieczysławy Deryło była „Ekspresja genów *nod* w zróżnicowanych genetycznie szczepach *Rhizobium leguminosarum* bv. *Trifolii*”. Karierę naukową rozpoczął w 1999 roku jako asystent w Zakładzie Komórkowej Transdukcji Sygnału Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego. W tym Zakładzie w 2005 r. uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Udział tlenu azotu w uszkodzeniu komórek śródbłonna naczyniowego i mózgu w stresie oksydacyjnym wywołanym lipopolisacharydem”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Joanny B. Strosznajder. Rok później uzyskał stanowisko adiunkta, na którym pracuje do dnia dzisiejszego.

Dorobek naukowy dr Grzegorza Czapskiego, łącznie z publikacjami włączonymi do rozprawy habilitacyjnej, jest bardzo dobry i charakteryzuje się dyscypliną tematyczną. Wiodącą i ciągle pogłębianą tematyką Jego zainteresowań naukowych są fizjologiczne i patologiczne modyfikacje różnych dróg wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału. Do ich zbadania zastosował szeroki wachlarz technik biochemicznych, immunochemicznych, genetycznych, co zapewniało uzyskiwanie interesujących wyników mieszczących się we współczesnych światowych trendach badawczych. Lektura tych publikacji wzbudza rosnące zainteresowanie ze względu na harmonijne połączenie badań na modelach komórkowych i zwierzęcych.

W skład dorobku naukowego dr Czapskiego wchodzi: 26 publikacji różnych kategorii, z których tylko 2 zostały opublikowane w czasopiśmie spoza „Listy Filadelfijskiej”. Ich łączny IF wynosi 64.4, w tym 21(1) to prace oryginalne, 2 prace pogładowe, 1 rozdział w książce oraz 1 publikacja popularno-naukowa. Listę tę uzupełnia: 45 streszczeń z międzynarodowych 13 z krajowych zjazdów naukowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że aż 19 publikacji o sumarycznym IF 52.6, pochodzi z okresu po uzyskaniu stopnia doktora. Jest to obiektywny wskaźnik efektywności publikacyjnej kandydata w tym okresie, świadczący o Jego dążeniu do połączenia wydajnej pracy badawczej z wysokim poziomem publikacji naukowych. Wszystkie 4 prace włączone do rozprawy habilitacyjnej zostały opublikowane w czasopiśmie indeksowanym przez ISI, których łączna wartość IF wynosi 11.8. Świadczy to o bardzo dobrym poziomie przedłożonej rozprawy habilitacyjnej. Prace te przed opublikowaniem musiały niewątpliwie przejść dość rygorystyczny proces

kwalifikacyjny w redakcjach szanujących się czasopism o międzynarodowej renomie. W 3 pracach dr Czapski jest pierwszym, a w jednej drugim autorem. Również analiza wszystkich publikacji pełnotekstowych kandydata wykazuje, że w 14 z nich jest on pierwszym, a w 7 drugim autorem. Wskazuje to na Jego wiodącą rolę w ich powstawaniu. Potwierdzają to również współautorzy tych publikacji. Publikacje te stanowią przekonujący dowód wysokich kompetencji naukowych kandydata i Jego ciągłego intensywnego zaangażowania w prace naukową. Liczbę 200 cytowań, przy współczynniku Hirsh'a=9, należy uznać za w pełni zadowalające na tym stopniu rozwoju naukowego.

Prace dr Czapskiego zdobyły również uznanie lokalnego środowiska naukowego w postaci sporej liczby –1 indywidualnej i 3 zespołowych nagród naukowych Dyrektora IMDiK PAN oraz 1 nagrody Wydziału Nauk Medycznych PAN, które uzyskał on w ostatnich kilku latach. Zwraca również uwagę duża liczba – 12 stypendiów wyjazdowych przyznanych kandydatowi przez różne instytucje naukowe w latach 2002 – 2011, na uczestnictwo międzynarodowych konferencjach naukowych.

Do najwartościowszych osiągnięć dorobku naukowego dr Czapskiego należy zaliczyć:

Cykl prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej dotyczących mechanizmów genetycznych i biochemicznych działania/aktywacji cyklino-zależnej kinazy 5 i jej roli w patomechanizmach różnych zespołów neurodegeneracyjnych. Elementy nowości naukowej tych publikacji zostały opisane na tle dyskutowanej obszernej literatury dotyczącej tego zagadnienia. Świadczy to również o dociekliwości badawczej kandydata, który przy znacznej liczbie publikacji dotyczących tego zagadnienia potrafił znaleźć luki koncepcyjne i wypełnić je oryginalnymi wynikami.

Jedną z takich obserwacji jest wykazanie, na modelu komórek PC12 transfekowanych prawidłowym i zmutowanym genem ludzkiego APP, związku przyczynowego pomiędzy zwiększoną akumulacją amyloidu-beta a obniżeniem fosforylacji i aktywności/ekspresji kinazy Cdk5, co hamowało aktywność fosfatazy białkowej-1 prowadząc do zwiększonej fosforylacji i aktywacji kinazy syntazy glikogenu GSK-3beta i wzrostu fosforylacji białka tau (ze znanymi skutkami w postaci uszkodzenia typu aksonalnego w neuronach). Na podkreślenie zasługuje identyfikacja miejsc zmienionej fosforylacji we wszystkich białkach, uczestnikach procesu neurodegeneracji. Co więcej wykazano, że zarówno spadek jak i nadmierny wzrost aktywności Cdk5 mogą wywierać negatywny aktywujący wpływ na cytotoksyczne działanie amyloidu-beta. (Czapski i wsp. FEBS Letters.2011).

Ważkim osiągnięciem badawczym jest wykazanie mechanizmu cytotoksyczności białka NAC, drugiego obok amyloidu-beta składnika płytek starczych. Wykazano w niej, że egzogeny NAC zwiększa ekspresję genów *Cdk5r1 i 2*, których produkty regulują aktywność Cdk5, jak również zwiększa produkcję wolnych rodników i translokację białka Bax, oraz ekspresję białka p53 (Kaźmierczak, Czapski i wsp. *Neurochem. Int.* 2011).

To ostatnie odkrycie było podstawą następnego, polegającego na wykazaniu, że prekursor NAC jakim jest alfa-synukleina również może wywierać bezpośrednie działanie neurotoksyczne. W tym przypadku dochodziło do bezpośredniej aktywacji Cdk5 przez ASN, poprzez fosforylację tyrozyny 15 oraz proteolitycznego cięcia białka regulatorowego p35 do p25, które jest również aktywatorem tej kinazy (Czapski i wsp. *FEBS Lett* 2103).

Ciekawym, oryginalnym, chociaż nietrafionym tropem badawczym, była próba wykazania zależności między jednym z polimorfizmów genu *Cdk5* a ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera w populacji polskiej (Czapski i wsp. 2012). Nie wykazano istnienia istotnej zależności przy braku korelacji ze zmianami innych parametrów biochemicznych usposabiających do rozwoju tej patologii (Czapski i wsp. *ANE* 2012). Należy jednak podkreślić, że mimo negatywnych wyników była to trzecia w świecie próba zbadania tego trudnego zagadnienia w doświadczeniu klinicznym. Badanie to wpisuje się w dziesiątki prób klinicznych dotyczących polimorfizmów kilkuset genów i ich związku ze sporadyczną postacią choroby Alzheimera. Odwierciedla to desperackie próby znalezienia punktów uchwytu dla nowych procedur terapeutycznych wobec fiaska dotychczasowych.

Opisana działalność naukowa była finansowana w latach 2003-2014 w ramach 9 projektów badawczych finansowanych przez instytucje zewnętrzne: Ministerstwo Nauki, Narodowego Centrum Nauki, Sieci Naukowych. W jednym z nich (Opus 2012-2015) dr Czapski jest kierownikiem, w pozostałych był lub jest głównym wykonawcą. Wskazuje to, że kandydat posiada umiejętność pozyskiwania i racjonalnego wykorzystywania funduszy na prowadzenie działalności naukowej.

Dr Czapski brał udział w życiu naukowym, jako aktywny uczestnik kilkudziesięciu konferencji naukowych, na których prezentował wyniki swoich badań. Uczestniczył również w pracy komitetów organizacyjnych 5 konferencji naukowych o zasięgu ogólnopolskim lub międzynarodowym. Recenzuje artykuły przedkładane do redakcji 7 czasopism branżowych o zasięgu międzynarodowym. Był również redaktorem pomocniczym specjalnego wydania czasopisma - *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badan Układu Nerwowego i Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego.

Osiągnięcia dydaktyczne dr Czapskiego są odpowiednie do charakteru jego zatrudnienia jako pracownika wyłącznie naukowego. W tej sytuacji na podkreślenie zasługuje jego opieka nad wykonaniem 10 prac magisterskich, opieka nad studentami odbywającymi praktyki wakacyjne w Jego macierzystym Zakładzie.

Przedstawione do recenzji materiały, pozwalają mi na wysoce pozytywną ocenę dorobku naukowego zarówno całkowitego jak i wliczonego do rozprawy habilitacyjnej. Dotychczasowe osiągnięcia naukowe stwarzają solidne podstawy do dalszego już samodzielnego rozwoju naukowego kandydata.

Tym samym składam do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosek o podjęcie dalszych kroków zmierzających do nadania dr Grzegorzowi A. Czapskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. med. Andrzej Szutowicz

Gdańsk, 5 sierpnia, 2014