

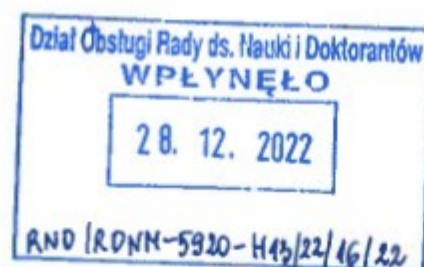
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec

Szczecin 2022-12-20

Katedra i Klinika Psychiatrii PUM

Broniewskiego 26

71-460 Szczecin



Ocena dorobku naukowego
dr n. przyr. Magdaleny Brzózki

wydana po powołaniu przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego do Komisji habilitacyjnej, w której pełni rolę recenzenta

Recenzję napisałem na podstawie przekazanych mi dokumentów tj.: autoreferatu,
wykazu publikacji i analizy bibliometrycznej.

Dr n. przyr. Magdalena Brzózka w 2003 roku otrzymała dyplom biologa na podstawie pracy dyplomowej: *„Charakterystyka funkcji białka Outer dense fiber 2 (ODF2), jego partnerów i uzyskanie linii komórkowych pozbawionych ODF2”* w Zoologisches Institut, Entwicklungsbiologie (Zakład Biologii Rozwoju), Uniwersytet Georga Augusta w Getyndze, Niemcy.

Na podstawie rozprawy doktorskiej: *„Rola czynnika transkrypcyjnego bHLH ME2 (Tcf4) w procesach uczenia się i zapamiętywania u myszy”* w 2008 roku uzyskała tytuł doktora nauk przyrodniczych na Georg-August-Universität Göttingen, Niemcy. W 2015 roku uzyskała dyplom Master of Business Administration (MBA) – FOM: Fachhochschule für Oekonomie und Management (University of Applied Sciences), Monachium, Niemcy.

W latach 2003-2004 Opiniowana pracowała jako asystentka naukowa w Klinice Uniwersytetu Georga Augusta w Getyndze na Oddziale Kardiologii i Pulmonologii Göttingen, oraz w Instytucie Medycyny Eksperymentalnej Maxa Plancka w Getyndze. Otrzymała stypendium ufundowane przez Niemiecką Wspólnotę Badawczą (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2004-2007). Pomiędzy 2004-2008 doktoryzowała się w Instytucie Medycyny Eksperymentalnej Maxa Plancka, w Zakładzie Neurogenetyki. W latach 2008-2011 równolegle pracowała jako pracownik naukowy, gdzie prowadziła projekty badawcze, w dwóch instytucjach: w Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August-Universität

Göttingen, Niemcy oraz w Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen, Niemcy. Następnie w latach 2011-2012 tylko w Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin.

W latach 2011-2016 została Kierownikiem Pracowni Zachowania Myszy (Mouse Behavioral Unit) w Klinice Psychiatrii i Psychoterapii Uniwersytetu Ludwika Maksymiliana w Monachium, Niemcy Ludwigs-Maximilians-Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Podczas pracy badawczej Opiniowana współpracowała z licznymi instytucjami naukowymi, czego dowodem są różnorodne afiliacje współautorek i współautorów publikacji, np. Instytut Maxa Plancka Chemii Biofizycznej, Centralny Instytut Zdrowia Psychicznego w Mannheim, Uniwersytet w Zurichu, Uniwersytet w Kilonii, Uniwersytet w Sao Paolo.

Niezbędne uprawnienia do przeprowadzania eksperymentów na zwierzętach zdobyła w MPIEM oraz w University College of London (kurs FELASA B), a upoważnienia do zarządzania jako kierowniczka jednostki badania zachowania zwierząt i zwierzętarni w Monachium (kurs FELASA C).

Opiniowana wielokrotnie była stypendystką programów: (2000-2001) Stypendium Naukowe Erasmus za osiągnięcia w nauce Getynga/Niemcy Uniwersytet Georga Augusta w Getyndze, Wydział Biologii; (2004-2008) Stypendium naukowe Graduiertenkolleg ufundowane przez Niemiecką Wspólnotę Badawczą (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft) Neuroplasticity: from molecules to systems; członkini Grupy Badawczej Clinical Research Group 241 'Genotype-phenotype relationships and neurobiology of the longitudinal course of psychosis' wspieranej przez grant Niemieckiej Wspólnoty Badawczej (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft).

Podczas pracy w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze Opiniowana była odpowiedzialna za stworzenie laboratorium behawioralnego i za wprowadzenie i kalibrację metod pozwalających na analizę zachowań myszy – pełnej baterii testów badających zachowania relewantne dla modelowania chorób psychiatrycznych, w tym funkcji poznawczych. W tym kontekście szkoliła naukowców z Wydziału Neurogenetyki z zakresu analizy behawioralnej modeli genetycznych i wspierała w przeprowadzaniu eksperymentów behawioralnych i ich analizy, także w ramach prac licencjackich (Bachelor),

dyplomowych czy doktorskich. Prowadziła także wykłady poświęcone modelowaniu chorób psychiatrycznych w modelach zwierzęcych dla grup amerykańskich studentów przebywających gościnnie w Niemczech w ramach programu DIS - Danish Institute for Study Abroad.

Podczas aktywności naukowej w Klinice Psychiatrii w Getyndze i w Klinice Psychiatrii w Monachium, brała czynny udział w Grupie Badawczej KFO241, skupionej wokół tematyki powiązań między genotypem a fenotypem i neurobiologią długofalowego przebiegu chorób psychiatrycznych. W tym czasie recenzowała prace naukowe dla pism takich jak: *Recent Patents on Central Nervous System Drug Discovery*, *Neuroscience*, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience* i *Cell Reports*.

Najważniejszym osiągnięciem Dr Magdaleny Brzózki podczas kariery naukowej, oprócz cyklu wysokopunktowanych publikacji poświęconych analizie czynników genetycznych i środowiskowych przyczyniających się do rozwoju chorób psychiatrycznych z zastosowaniem modeli zwierzęcych, było zaplanowanie i zbudowanie od podstaw nowoczesnego laboratorium badania mysich modeli chorób psychiatrycznych.

Dorobek naukowy dr n. przyr. Magdaleny Brzózki wynosi: oryginalne prace pełnotekstowe z IF - 13; prace poglądowe z IF - 2; prace poglądowe bez IF - 1; streszczenia zjazdowe międzynarodowe - 6; publikacje w suplementach czasopism z IF - 1.

Sumaryczny wskaźnik IF prac wynosi (łącznie z pracami przeglądowymi) 90,397, suma punktów MNISW 807.

Cytowania: wg bazy Web of Science – 351, wg bazy Scopus 378 razy (bez autocytowań odpowiednio: 314 i 341 razy). Indeks Hirscha wynosi 8 wg Web of Science i 9 wg Scopus.

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą złożonego przez dr Magdaleny Brzózki wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego jest cykl siedmiu, powiązanych tematycznie publikacji pt.: „*Analiza czynników genetycznych i środowiskowych przyczyniających się do rozwoju chorób psychiatrycznych w modelach zwierzęcych*”.

Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia:

1. Brzózka MM and Rossner MJ (2013). Deficits in trace fear memory in a mouse model of the schizophrenia risk gene TCF4. Behavioral Brain Research Jan 15;237:348-56. IF 3,391; MEiN 30; cytowania = 27 (21).

Wkład w pracę (90%): pomysł badania, opracowanie koncepcji, kalibracja metod i wykonanie wszystkich eksperymentów behawioralnych we własnoręcznie przygotowanym laboratorium zachowania zwierząt, a także zaplanowanie i przeprowadzenie analiz molekularnych opisanych w publikacji wraz z końcową analizą wyników i przygotowaniem manuskryptu.

2. Brzózka MM, Rossner MJ, De Hoz L. (2015). Tcf4 transgenic female mice display impaired flexibility learning measured with latent inhibition. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2015 Sept 24.

IF 3,569; MEiN 35; cytowania = 5 (3).

Wkład w pracę (60%): współplanowanie i samodzielne wykonanie wszystkich eksperymentów behawioralnych, końcowa analiza wyników wraz z przygotowaniem manuskryptu.

3. Brzózka MM, Unterbarnscheidt T, Schwab MH, Rossner MJ. (2016) OSO paradigm – a rapid behavioral screening method for acute psychosocial stress reactivity in mice. Neuroscience, Feb 9;314:1-11.

IF 3,277 MEiN 25; cytowania = 5 (4)

Wkład w pracę (90%): opracowanie paradygmatu OSO jako nowej metody, jej kalibracja i wykonanie wszystkich eksperymentów behawioralnych wraz z końcową analizą wyników i przygotowaniem manuskryptu.

4. Badowska DM, Brzózka MM, Kannaiyan N, Thomas C, Dibaj P, Chowdhury A, Steffens H, Turck CW, Falkai P, Schmitt A, Papiol S, Scheuss V, Willig KI, Martins-deSouza D, Rhee JS, Malzahn D, Rossner MJ. (2020). Modulation of cognition and neuronal plasticity in gain- and loss-of-function mouse models of the schizophrenia risk gene Tcf4. Transl Psychiatry. 2020 Oct 9;10(1):343.

IF 6,222; MEiN 100; cytowania = 4 (4),

Wkład w pracę (30%): pomysł zastosowania różnych środowisk w badaniu interakcji z czynnikami genetycznymi, opracowanie koncepcji, ustawienie metod i wykonanie

eksperymentów behawioralnych, przeprowadzenie analiz na poziomie komórkowym i molekularnym, wraz z końcową analizą wyników i przygotowaniem manuskryptu.

5. Brzózka MM, Havemann-Reinecke U, Wichert SP, Falkai P, Rossner MJ. (2015). Molecular signatures of psychosocial stress and cognition are modulated by chronic lithium treatment. *Schizophrenia Bulletin* 2015 Dec 28.

IF 7,757; MEiN – cytowania = 9 (8).

Wkład w pracę (60%): opracowanie koncepcji badania, zaplanowanie i wykonanie eksperymentów behawioralnych, izolacja wybranych mikroregionów mózgu wraz analizą molekularną, końcowa analiza wyników i przygotowaniem manuskryptu.

6. Brzózka MM, Fischer A, Falkai P, Havemann-Reinecke U (2011). Acute treatment with cannabinoid receptor (CB1) agonist WIN55212-2 improves prepulse inhibition in psychosocially stressed mice. *Behavioral Brain Research* Apr 15;218(2): 280-7.

IF= 3,417; MEiN 30; cytowania = 22 (19).

Wkład w pracę (65%): opracowanie koncepcji, kalibracja metod i wykonanie eksperymentów behawioralnych, wraz z końcową analizą wyników i przygotowaniem manuskryptu.

7. Bouter Y, Brzózka MM, Rygula R, Pahlisch F, Leweke FM, Havemann-Reinecke U, Rohleder C (2020). Chronic Psychosocial Stress Causes Increased Anxiety-Like Behavior and Alters Endocannabinoid Levels in the Brain of C57Bl/6J Mice. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Feb 27;5(1):51-61.

IF 5,800; MEiN 20; cytowania = 3 (3)

Wkład w pracę (15%): wykonanie eksperymentów behawioralnych i izolacja wybranych mikroregionów mózgu do późniejszych analiz molekularnych.

Punktacja MEiN 240; Wskaźnik Impact Factor – 33,433

Celem badań była analiza czynników genetycznych i środowiskowych przyczyniających się do rozwoju chorób psychiatrycznych z zastosowaniem modeli zwierzęcych. Poza czynnikami genetycznymi Tcf4 (którego to analizy tworzą cykl dzieła) i Nrg1 Opiniowana skoncentrowała się na badaniu wpływu czynników środowiskowych, takich jak:

- stresu psychosocjalnego - jako jednego z kluczowych czynników przyczyniających się do rozwoju chorób psychicznych, także w połączeniu z farmakoterapią (agonistą receptorów CB1) oraz
- potencjału środowiska wzbogaconego (ang. enriched environment), jako swoistej terapii behawioralnej, potencjalnie zapobiegającej a priori lub/i niwelującej szkodliwy wpływ niekorzystnego uwarunkowania genetycznego (nadekspresji Tcf4) na zachowanie i zdolności poznawcze, zmiany anatomiczne i na poziomie komórkowym w OUN oraz na profil ekspresji genów w OUN u myszy.

Nadrzędnym, długofalowym celem badań było stworzenie przedklinicznych modeli chorób psychiatrycznych, które znajdą zastosowanie jako cenne narzędzie pod kątem testowania nowych cząsteczek lub istniejących już leków, mogących zmniejszyć objawy SZ (fenotyp schizofrenii) lub im zapobiec i poprawić funkcjonowanie pacjentów psychiatrycznych w życiu codziennym.

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Stworzony w laboratorium model myszy transgenicznym Tcf4tg jest zwalidowanym modelem zwierzęcym SZ, obrazującym zaburzenia w PPI i funkcji poznawczych (Brzózka et al., 2010; Brzózka i Rossner, 2013; Brzózka et al., 2013; Brzózka et al., 2016a; Brzózka et al., 2016b; Badowska, Brzózka et al., 2020) i może stanowić przydatne narzędzie w poszukiwaniu terapii farmakologicznych zaburzeń funkcji poznawczych w SZ.
2. Czynnik transkrypcyjny Tcf4 jest odpowiedzialny za deficyty poznawcze i wyższe procesy kognitywne, takie jak: uczenie się i zapamiętywanie (Brzózka et al., 2010), a także uwagę, hamowanie przed sygnałowe i utajone (Brzózka i Rossner, 2013; Brzózka et al., 2013; Brzózka et al., 2016a; Brzózka et al., 2016b)
3. Do deficytów poznawczych w modelu Tcf4tg przyczynia się obniżona aktywność neuronów mierzona ekspresją c-fos (Brzózka and Rossner, 2013) i deregulacja białek zaangażowanych w funkcjonowanie synaps i metabolizm (Badowska, Brzózka et al., 2020).
4. Nadekspresja Tcf4 nie powoduje zmian w reakcji na nagły stres psychosocjalny, w przeciwieństwie do nadekspresji Nrg1 w paradygmacie OSO (Brzózka et al., 2016a).
5. Poziom ekspresji Tcf4 (gene dosage effect) ma istotne znaczenie dla gęstości synaps podczas rozwoju OUN oraz w plastyczności neuronalnej w dorosłości: GOF Tcf4tg

charakteryzował się wzmożonym długotrwałym osłabieniem, a LOF długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (Badowska, Brzózka et al., 2020).

6. Funkcje poznawcze w modelu myszy Tcf4tg mogą być modyfikowane (upośledzane lub pozytywnie wzmacniane) przez różne warunki środowiskowe silniej, niż w dzikich kontrolach (Badowska, Brzózka et al., 2020).
7. Hodowla w środowisku wzbogaconym i w grupach modelu Tcf4tg zapobiegła deficytom kognitywnym i upośledzeniu bramkowania sensorycznego (Badowska, Brzózka et al., 2020). Z klinicznego punktu widzenia podkreśla to, jak istotne jest zapewnienie odpowiednio wzbogaconego środowiska i odpowiednich interakcji socjalnych osobom potencjalnie podatnym na choroby psychiatryczne, jeszcze przed wystąpieniem pierwszych symptomów choroby. Ma to szczególne znaczenie w okresie dorastania.
8. Paradygmat behawioralny OSO okazał się skuteczny w testowaniu reakcji na nagły stres psychosocjalny w modelach zwierzęcych Tcf4tg, Nrg1 i w dzikich kontrolach (Brzózka et al., 2016a) i może posłużyć w testach farmakoterapii.

Podsumowując:

analizując jakościowo i ilościowo aktualny dorobek Opiniowanej należy stwierdzić, iż wartość poznawcza prac składających się na rozprawę habilitacyjną spełniają kryteria wymagane do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z art.221 ust. 4-5 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 roku poz. 85 ze zm.) w dniu 11 lutego 2021 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Opiniowana poza dobrym dorobkiem naukowym wykazuje się adekwatnym dorobkiem dydaktycznym, organizacyjnym i klinicznym.

Na tej podstawie przekładam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. przyr. Magdaleny Brzóska do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.