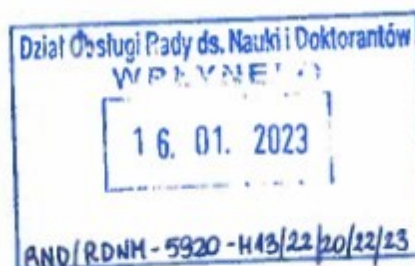


Olsztyn, 12.01.2023 r.

Prof. dr hab. n. med.
Marcin Mycko
Kierownik
Kliniki Neurologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego



Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej
Doktora nauk przyrodniczych Magdaleny Marty Brzózki
Dział Medyczny
IBSA Poland Spółka z o.o.

Ocenę swoją oparłem na przedstawionych mi informacjach dotyczących dorobku naukowego doktora nauk przyrodniczych Magdaleny Marty Brzózki, t.j.:

1. wniosku przewodnim,
2. kopii dyplomu doktorskiego z tłumaczeniem,
4. autoreferacie,
5. wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny,
6. analizie bibliometrycznej publikacji autorstwa Dr Magdaleny M. Brzózki w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, przygotowanej przez Bibliotekę Uczelnianą Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
7. kopiach 7 opublikowanych prac naukowych wskazanych jako osiągnięcie naukowe.

Wszystkie powyższe dokumenty przedstawione zostały w wersji elektronicznej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w autoreferacie Dr Magdaleny M. Brzózki w roku 2003 uzyskała stopień Biologa Dyplomowanego (tytuł niemiecki: Diplombiologin) w III. Zoologisches Institut, Entwicklungsbiologie Georg-August-Universität Göttingen (Zakład Biologii Rozwoju Uniwersytetu Georga Augusta w Getyndze) w Niemczech. Tytuł pracy dyplomowej brzmiał: Charakterystyka funkcji białka Outer dense fiber 2 (ODF2), jego partnerów i uzyskanie linii komórkowych pozbawionych ODF2, opiekunem pracy była Prof. Sigrid Hoyer-Fender. Praca ta uzyskała ocenę bardzo dobrą.

W latach 2003 - 2004 Kandydatka była Asystentka naukową w Oddziale Kardiologii i Pulmonologii Kliniki Uniwersytetu Georga Augusta w Getyndze. W roku 2004 Habilitantka była zatrudniona jako Asystentka naukowa w Zakładzie Neurogenetyki Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin (Instytut Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze).

W 2004 roku Dr Magdalena M. Brzózka rozpoczęła pracę doktorską w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze, w Pracowni Neurogenetyki. W latach 2004-2008 Dr Brzózka była doktorantką w tym właśnie Zakładzie. Staż doktorski Kandydatka odbyła dzięki stypendium Graduiertenkolleg 632 ufundowanym przez Niemiecką Wspólnotę Badawczą (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft) Neuroplasticity: from molecules to systems. Stopień Doktora Nauk Przyrodniczych (tytuł niemiecki: dr. rer. nat., doctor rerum naturalium, ekwiwalent PhD) Habilitantka uzyskała w 2008 roku, w Uniwersytecie Georga Augusta w Getyndze w Niemczech. Tytuł rozprawy doktorskiej Kandydatki brzmiał: Rola czynnika transkrypcyjnego bHLH ME2 (Tcf4) w procesach uczenia się i zapamiętywania u myszy (Untersuchungen zur Funktion des basischen Helix-Loop-Helix (bHLH)-Transkriptionsfaktors ME2(Tcf4) bei Lern- und Gedächtnisprozessen in der Maus). Badania naukowe w ramach pracy doktorskiej Kandydatka prowadziła w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze, Niemcy w latach 2004 – 2008, data obrony pracy doktorskiej: 31.10.2008. Promotorem pracy doktorskiej Dr Brzózki był: Prof. Moritz Rossner.

W latach 2008-2011 Dr Brzózka odbywała staż podoktorski prowadząc równolegle projekty badawcze w dwóch instytucjach: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniwersytetu Georga Augusta w Getyndze i w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze. W latach 2011-2012 Kandydatka była pracownikiem naukowym Instytutu Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze. W latach 2011-2016 Habilitantka była Kierownik Pracowni Zachowania Myszy w Klinice Psychiatrii i Psychoterapii Uniwersytetu Ludwika Maksymiliana w Monachium, Niemcy. W roku 2015 Kandydatka uzyskała tytuł Master of Business Administration (MBA) – FOM: Fachhochschule für Oekonomie und Management (University of Applied Sciences), Monachium, Niemcy. Obecnie (wg przedstawionych dokumentów) Dr Brzózka jest pracownikiem Działu Medycznego IBSA Poland Spółka z o.o.

Zainteresowania naukowe Kandydatki wiązały się z badaniami w zakresie analizy czynników genetycznych i środowiskowych przyczyniających się do rozwoju chorób psychiatrycznych. Jako główne obszary aktywności naukowej dr Magdaleny Marty Brzózki, na podstawie listy Jej autoreferatu oraz wykazu publikacji, można wymienić następujące tematy badań:

- ocena znaczenia ekspresji genów Tcf4 i Nrg1 w rozwoju chorób psychiatrycznych,
- znaczenie stresu psychosocjalnego w rozwoju chorób psychiatrycznych,
- rola środowiska wzbogaconego jako swoistej terapii behawioralnej w rozwoju chorób psychiatrycznych,
- zmiany profili molekularnych w określonych regionach mózgu w wyniku chronicznego stresu psychosocjalnego i pod wpływem podaży związków litu,
- wpływ stymulacji receptora kannabinoidowego 1 na odpowiedź na stres psychosocjalny i ekspresję zachowań typowych dla efektów stresu psychosocjalnego,
- wpływ stresu psychosocjalnego na wewnętrzny systemu endokannabinoidów,

- metodyka przedstawiania danych dla analizy kohort zwierząt laboratoryjnych poddanych takim samym paradygmatom behawioralnym,
- analizą czynników genetycznych powiązanych z cyklem dobowym,
- oceną wpływu deregulacji ekspresji Nrg1 na funkcje mózgu,
- poszukiwanie metod farmakologicznej modulacji ścieżki sygnałowej Nrg1-ERBB4,
- ocena transgeniczných modeli zwierzęcych z miejscowo i czasowo sterowaną nadekspresją Nrg1,
- badanie obserwacyjne pacjentów ze spastycznością kończyny górnej, leczonych iniekcjami toksyny abobotulinowej.

Zagadnienie badań patofizjologii chorób psychiatrycznych stanowiło najobszerniejszy temat dotychczasowej aktywności naukowej Habilitantki. To właśnie na tym polu dorobek naukowy Dr Magdaleny Marty Brzózki jest najbardziej znaczący.

W ramach tych poszukiwań badawczych Habilitantka wskazała publikacje stanowiące Jej szczególne osiągnięcie naukowe. Tytuł osiągnięcia brzmi: „Analiza czynników genetycznych i środowiskowych przyczyniających się do rozwoju chorób psychiatrycznych w modelach zwierzęcych”. Kandydatka wskazuje na cykl 8 publikacji powiązanych tematem wymienionym jako szczególne osiągnięcie naukowe:

- Brzózka MM, Radyushkin K, Wichert SP, Ehrenreich H, Rossner MJ (2010). Cognitive and sensorimotor impairments in transgenic mice overexpressing the schizophrenia susceptibility gene Tcf4 in the brain. *Biological Psychiatry* Jul 1;68(1):33-40.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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-de-Souza 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.
- 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. pii: sbv194.
- 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.
- 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.

Habilitationka zaznacza, iż pierwsza i najstarsza z wymienionych publikacji jest zwieńczeniem pracy doktorskiej. Właściwe osiągnięcia w ramach cyklu habilitacyjnego stanowi kolejnych 7 publikacji. Te właśnie prace będą omawiał dalej jako szczególne osiągnięcie naukowe Habilitationki. Prace te zostały opublikowane w latach 2013-2020.

Wszystkie publikacje mają charakter oryginalny. Dr Magdalena Marta Brzózka jest pierwszy autorem lub pierwszym ko-autorem 6 z tych prac, w jednej jest drugim autorem. Jest także autorem korespondencyjnym w jednej z publikacji. Podane łączne wskaźniki bibliometryczne prac stanowiących szczególne osiągnięcie naukowe, według danych w przekazanych materiałach to: wg punkcji IF: 33,433 i wg punkcji MEiN: 240. Parametry te są dowodem na ważkość podjętego tematu badawczego oraz znaczący odbiór przedstawionych w tych pracach danych przez ekspertów z obszaru neurobiologii. Wymieniony zakres udziału Habilitantki w powyższych publikacjach obejmował m.in. opracowanie koncepcji, ustawienie metod i wykonanie wszystkich eksperymentów behawioralnych we własnoręcznie przygotowanym laboratorium zachowania zwierząt, izolacja wybranych mikroregionów mózgu, opracowanie i przeprowadzenie analiz na poziomie komórkowym i molekularnym, końcową analizę wyników i przygotowanie manuskryptów. Swoją udział w tych publikacjach Dr Magdalena Marta Brzózka ocenia na od 15 do nawet 90%.

Powyżej przedstawione dane pokazują wyraźnie, iż Habilitantka była kluczową postacią dla powstania wszystkich powyższych prac, oraz iż w większości była ich głównym i najważniejszym autorem. Co więcej, fakt, iż Dr Brzózka była już autorem korespondencyjnym jednej z tych publikacji pokazuje, iż Kandydatka była w stanie skutecznie prowadzić projekty naukowe i organizować pracę dla całego zespołu badaczy. Dowodzi to dobitnie, iż Habilitantka zasługuje na status „samodzielnego” pracownika naukowego!

Zagadnienie rozwoju chorób psychiatrycznych, jednych z najważniejszych schorzeń mózgu należy do najważniejszych obecnie nierozwiązanych problemów neurobiologii. Pomimo intensywnych badań, zarówno podstawowych, translacyjnych, jak i bezpośrednich prób klinicznych ta grupa schorzeń nadal jest daleka od satysfakcjonującego opanowania terapeutycznego. Schizofrenia pozostaje ciężką chorobą psychiczną, dotykającą głównie młodych dorosłych, prowadzącą do niepełności u co najmniej połowy pacjentów.

Odpowiedź chorych na schizofrenię na farmakoterapię jest tylko częściowa bądź prawie żadna, szczególnie objawy deficytowe schizofrenii są wyjątkowo trudne w terapii. Dlatego należy pogratulować Habilitantce wyboru tak niełatwego i ambitnego zagadnienia naukowego jako celu swoich badań, oraz docenić sukcesy naukowe na tym polu. Dr Brzózce udało się, z powodzeniem, połączyć liczne umiejętności i metody analizy danych naukowych. Na szczególne wyróżnienie zasługuje zdolność Habilitantki do powiązania i praktycznego wykorzystania różnorodnych technik badawczych, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Prace Habilitantki prowadzone były na modelach i materiale zwierzęcym, uważam jednak, iż mogą mieć one duże znaczenie praktyczne i wykazują istotny potencjał translacyjny. W ten sposób Kandydatka prezentuje się nie tylko jako uważny naukowiec, ale także jako osoba o dużym wyczuciu ważnych współcześnie problemów neurobiologicznych i niezaspokojonych potrzeb medycznych. Wszystkie te dane pokazują, iż Habilitantka jest obdarzona umiejętnościami znacznie wykraczającymi poza jedynie naukowe predyspozycje.

Zdolność i łatwość do podejmowania różnorodnej tematyki badawczej widać we wszystkich dziedzinach zainteresowań naukowych i publikacjach badawczych Dr Magdaleny Marty Brzózki. Cytując dane wymienione w Wykazie osiągnięć naukowych Habilitantki, Kandydatka była autorem i współautorem kilkunastu publikacji, w większości prac oryginalnych, niemal wszystkich z IF, a łączny dorobek naukowy opublikowany prac naukowych Dr Brzózki to: wg IF: 90,397 punktów i wg. MEiN: 807 punktów, indeks Hirscha 8 (wg Web of Science) lub 9 (wg Scopus), zaś liczba cytowań (bez autocytacji) to 314 (wg bazy Web of Science) lub 341 razy (wg bazy Scopus).

Kariera Dr Magdaleny Marty Brzózki jest przykładem harmonijnego i konsekwentnego rozwoju naukowego w trudnym obszarze neurobiologii. Aktywność i skuteczność Habilitantki w zakresie zdobywania i realizacji kolejnych staży naukowych potwierdzają Jej wartość jako naukowca neurobiologa. Praktycznie całą karierę naukową Kandydatka spędziła w Niemczech,

pracując w tak prestiżowych ośrodkach jak Uniwersytet Georga Augusta w Getyndze i Instytut Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze. Podczas pracy badawczej Kandydatka współpracowała z licznymi instytucjami naukowymi, np. z Instytutem Maxa Plancka Chemii Biofizycznej, Centralnym Instytutem Zdrowia Psychicznego w Mannheim, Uniwersytetem w Zurichu, Uniwersytetem w Kilonii, Uniwersytetem w Sao Paolo. Współprace te zaowocowały powstaniem publikacji naukowych wraz z naukowcami z tych ośrodków. Habilitantka jest także wynną specjalistką w zakresie przeprowadzania eksperymentów na zwierzętach, których to umiejętności nabyła podczas pracy i kursów w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze i w University College of London. Upoważnienia uprawniające do kierowania zwierzętarnią i do kierowania jednostką przeprowadzającą badania nad zachowaniem zwierząt Dr Brzózka uzyskała w Monachium.

Na podkreślenie zasługuje udział Dr Magdaleny Marty Brzóska w realizacji kilku projektów badawczych. Habilitantka wymienia udział w 3 projektach i stypendiach, wszystkie były realizowane w ramach niemieckich programów naukowych. Były to: w latach 2000-2001 Stypendium Naukowe Erasmus za osiągnięcia w nauce Uniwersytet Georga Augusta w Getyndze, Wydział Biologii, Getynga, Niemcy, w latach 2004-2008 stypendium naukowe Graduiertenkolleg 632 ufundowane przez Niemiecką Wspólnotę Badawczą (DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft) Neuroplasticity: from molecules to systems, a także uczestnictwo w Grupie 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).

Aktywność naukową Habilitantki uzupełniają dane o Jej znaczącej aktywności recenzenckiej, w tym dla tak ważnych czasopism naukowych jak Cell Reports czy International Journal of Neuropsychopharmacology oraz informacje o licznych wystąpieniach na konferencjach naukowych. Kandydatka była także członkinią Komitetu Organizacyjnego

Konferencji 4th International Symposium on Schizophrenia w Getyndze. Wszystkie wymienione powyżej przykłady powodują, iż osiągnięcia i dorobek naukowy Dr Magdaleny Marty Brzózki oceniam jako bardzo wartościowy i stanowiący istotny wkład do wiedzy neurobiologicznej. Habilitantka także wykazała się ważnymi osiągnięciami na polu naukowej aktywności organizacyjnej.

Osiągnięcia Dr Magdaleny Marty Brzózki w zakresie dydaktyki także realizowane były zagranicą. Podczas swojej pracy w Instytucie Maxa Plancka Medycyny Eksperymentalnej w Getyndze Habilitantka szkoliła naukowców z Wydziału Neurogenetyki z zakresu analizy behawioralnej modeli genetycznych oraz wspierała ich podczas przeprowadzania eksperymentów behawioralnych i ich analizy, także w ramach ich prac licencjackich (Bachelor), dyplomowych czy doktorskich. Kwalifikacje wykładowczyni akademickiej Kandydatka zdobyła podczas kursu na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Ludwika-Maksymiliana w Monachium. Podczas pracy w Klinice Psychiatrii w Monachium Dr Brzózka prowadziłam wykłady poświęcone profilowaniu chorób psychiatrycznych w modelach zwierzęcych dla grup amerykańskich studentów przebywających gościnnie w Niemczech w ramach programu DIS - Danish Institute for Study Abroad; współpraca ta trwa także po zakończeniu przez Habilitantkę pracy w Monachium. Podsumowując, uważam, iż Dr Magdalena Marta Brzózki przedstawiła osiągnięcia wykazujące Jej znaczącą aktywność dydaktyczną.

Wniosek końcowy:

W podsumowaniu recenzji mam przyjemność stwierdzić, że przedstawione mi osiągnięcie naukowe Dr n. przyr. Magdaleny Marty Brzózki stanowią znaczący wkład w rozwój Jej dziedziny naukowej, a Habilitantka wykazała się istotną aktywnością badawczą, dydaktyczną i organizacyjną. Uważam, iż dorobek naukowy Dr n. przyr. Magdaleny Marty Brzózki odpowiada wymaganiom do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym. Tym samym stawiam wniosek o nadanie Dr n. przyr. Magdalenie Marcie Brzózce stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med. Marcin Myć