IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

Pracownia Biologii Molekularnej
Prof. dr hab. Barbara Zabłocka
Tel: (48 22) 608 64 86
Fax: (48 22) 668 55 32
e-mail: bzablocka@imdik.pan.pl

16.01.2017

O C E N A

dorobku naukowego oraz zestawu publikacji składających się na osiągniecie naukowe p.t. "Badania proteomiczne nad mózgiem w aspekcie depresji i schizofrenii oraz działania leków stosowanych w terapii tych chorób"

dr n. biologicznych Sylwii Kędrackiej-Krok

adiunkta w Zakładzie Biochemii Fizycznej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie.

1. Informacje podstawowe o kandydacie

Dr Sylwia Kędracka-Krok studia wyższe odbyła na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, gdzie uzyskała stopień magistra chemii w roku 1995. Bezpośrednio po studiach została asystentem w Zakładzie Chemii Fizycznej Instytutu Biologii Molekularnej UJ. W 2004 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk biologicznych z wyróżnieniem w zakresie biochemii nadany uchwałą Rady Naukowej Wydziału Biotechnologii UJ na podstawie rozprawy pt. "Kinetyczne i równowagowe badania oddziaływań tetracykliny i DNA z represorem tetracykliny". Od stycznie 2009 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ.

2. Ocena aktywności naukowej

Osiągnięcia naukowe dr Kędrackiej-Krok są w mojej opinii znaczące liczbowo i jakościowo. Habilitantka przed doktoratem była współautorką 3 prac opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej. Po doktoracie dr Kędracka-Krok jest autorem 36 prac oryginalnych i przeglądowych w jęz. angielskim, które ukazały się w czasopismach międzynarodowych z listy filadelfijskiej oraz 2 prac opublikowanych w czasopismach nie indeksowanych na liście filadelfijskiej i 3 rozdziały w podręcznikach. Łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac (IF5) wynosi 134,70. Prace dr Kędrackiej-Krok były dotychczas zacytowane 311 razy, a Jej indeks Hirsha wynosi 11 (WoS). Ponadto, miarą aktywnego udziału Habilitantki w życiu naukowym oraz dopełnieniem jej osiągnięć badawczych jest wygłoszenie 22 wykładów na konferencjach (4) i spotkaniach międzynarodowych. Prace habilitantki można podzielić na kilka wątków tematycznych, a ich wspólnym mianownikiem jest badanie białek i oddziaływań miedzy

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

nimi. Z analizy udziału dr Kędrackiej-Krok w opublikowanych pracach wynika, że jest ekspertem w pracy z białkami zarówno rekombinowanymi jak i naturalnie występującymi w różnych tkankach i komórkach. Habilitantka ma swój wkład w koncepcje badań, planowanie, wykonanie i analizę wyników doświadczeń, a także, co wydaje mi się bardzo cenne, jest kreatywna w zastosowaniu i adaptacji metod wybranych do danych badań.

W pierwszym etapie kariery, prace dr Kędrackiej-Krok dotyczyły badań struktury białek regulatorowych (np. represora tetracykliny) oraz termodynamiki i kinetyki oddziaływań tych białek z ligandami i DNA.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych Habilitantka rozwijała metody proteomiczne w celu wyjaśnienia biochemicznych mechanizmów chorób neuropsychiatrycznych takich jak schizofrenia, depresja i padaczka, a także poznania molekularnych mechanizmów działania leków przeciw psychotycznych, przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych. Badania prowadzone są na materiale pochodzącym z różnych struktur mózgu zwierząt doświadczalnych, a także w hodowlach komórkowych oraz krwi chorych.

O uznaniu Habilitantki, jako autorytetu w badanej przez nią dziedzinie, świadczą kierowane przez nią projekty badawcze (3), udział w siedmiu innych projektach finansowanych z różnych źródeł (MNiSW, NCN, POIG) oraz otrzymane stypendia i nagrody naukowe.

Prace oryginalne przedstawiające wyniki badań składających się na osiągniecie naukowe są przygotowane skrupulatnie, wyczerpująco opisane a planowanie badań było kompleksowe i przemyślane.

3. Ocena zestawu publikacji składających się na osiągniecie naukowe przedstawione do oceny przy awansie na stopień doktora habilitowanego

Na osiągnięcie naukowe zatytułowane „Badania proteomiczne nad mózgiem w aspekcie depresji i schizofrenii oraz działania leków stosowanych w terapii tych chorób" składa się spójny tematycznie zestaw pięciu publikacji doświadczalnych. W trzech publikacjach Habilitantka jest pierwszym, wiodącym autorem, w jednej pracy jest drugim autorem, a w jednej autorem ostatnim. W czterech praca była odpowiedzialna za korespondencję z redakcjami. Publikacje ukazały się w latach 2010-2016 w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej o wysokich współczynnikach oddziaływania. Artykuły 1 i 2 niejako spinają przedstawione do oceny osiągniecie naukowe, jako prace poświęcone zagadnieniom metodycznym związanym z zastosowaniem badań proteomicznych do poznawania mechanizmów molekularnych, ale także ukazały się na początku (rok 2010) i na zakończenie (rok 2016) tworzenia zbioru ocenianych prac. W pracach tych Autorka przedstawiała problemy techniczne i

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

sposoby ich przezwyciężania związane z zastosowaniem podejścia proteomicznego do badania molekularnych mechanizmów funkcjonowaniem mózgu oraz działania wybranych leków. W opinii recenzenta tego typu podejście badawcze jest cenne i godne pochwały, bowiem świadomość właściwego przygotowania materiału do badań jest ważnym elementem pracy badawczej i świadczy o dojrzałości naukowej Habilitantki. Przygotowanie warsztatu metodycznego było konieczne aby zrealizować cel jakim była „kompleksowa analiza profilu białkowego wybranych struktur mózgu szczura i zmian w poziomie białek zachodzących pod wpływem interwencji behawioralnej i farmakologicznej ....oraz ... scharakteryzowanie zmian w poziomie białek pod wpływem chronicznego łagodnego stresu i leku przeciwdepresyjnego (imipraminy)". Ponadto Habilitantka podjęła próbę globalnej charakterystyki zmian w profilu białkowym po podaniach wybranych leków przeciw psychotycznych (klozapiny i risperidonu) u gryzoni.

Oświadczenia współautorów oraz procentowa ocena zaangażowania w przygotowanie i prowadzenie badań jednoznacznie wskazują na kluczowy udział Habilitantki we wszystkich etapach prac prowadzących do publikacji.

Prace składające się na osiągniecie naukowe wskazują zmiany w profilu białkowym w wybranych strukturach mózgu, w modelu depresji (praca oznaczona X3) i po podawaniu leków antypsychotycznych (prace X4 i X5). Z punktu widzenia recenzenta, niezwykle interesujące jest, że zidentyfikowane różnice dotyczą białek związanych z metabolizmem glukozy, wiążących wapń lub biorących udział w przekazywaniu sygnału wapniowego, białek synaptycznych oraz tworzących cytoszkielet komórkowy.

Praca Kędracka-Krok i wsp. Journal of Neurochemistry 2010 przedstawia wyniki badań wskazujące na istnienie zaburzeń w metabolizmie energetycznym mitochondriów oraz w maszynerii białkowej związanej z przekazywaniem sygnału synaptycznego. Elegancko zaprojektowane, wykonane i przedstawione badania wskazują nowe szlaki regulacji aktywności neuronów w stanach nasilonego stresu, ale także stawiają wiele pytań dotyczących np. udziału i roli mitochondriów w funkcji przekazywania sygnałów w plastyczności synaptycznej w warunkach wzmożonej aktywności neuronalnej w oun.

Trzecia chronologicznie praca (Kędracka-Krok i wsp. Journal of Neurochemistry 2015) oraz kolejna (Kedracka-Krok i wsp. Neuroscience 2016) dotyczą poznania mechanizmów działania oraz wskazania różnic w molekularnych mechanizmach działania leków antypsychotycznych: klozapiny i risperidonu w różnych rejonach mózgu. Badając proteom komórek kory mózgu oraz jądra półleżącego szczura wykazano, że oba leki generują nieco inne zmiany w proteomie tych struktur, a tylko jedno białko ulegało zmianom niezależnie od badanego leku i obszaru mózgu. Badane leki maja nieco inny profil farmakologiczny i punkty uchwytu, ale nie jest to wystarczające do zrozumienia mechanizmów działania. Przedstawiane w omawianych

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

pracach wyniki sugerują ingerencje klozapiny i risperidonu w różne szlaki metaboliczne, chociaż oba leki wpływają na białka regulujące cytoszkielet mikrotubulinowy, metabolizm mitochondrialny i przekazywanie sygnału wapniowego. W świetle braku wystarczających danych o komórkowych skutkach podawania leków antypsychotycznych obie omawiane prace w istotny sposób przyczyniają się do wyjaśnienia mechanizmów ich działania w mózgu.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe obejmuje wyniki badań proteomicznych nad molekularnymi mechanizmami zmian w profilu białkowym w wybranych strukturach mózgu w zwierzęcym modelu depresji oraz proteomicznych skutków podawania leków antypsychotycznych. W szczególności Habilitantka próbowała zrozumieć jaki jest mechanizm molekularny występujący w modelu depresji oraz po podaniu leków antypsychotycznych wykorzystując narzędzia do identyfikacji i ilościowej analizy białek w różnych obszarach mózgu. W tym celu zastosowała nowatorskie podejście proteomiczne aby wskazać białka różniące się poziomem ekspresji w badanych modelach oraz na tej podstawie wnioskować o przebudowie metabolizmu komórek w kierunku stanu chorobowego oraz zweryfikować jakie białka/szlaki metaboliczne są modulowane przez podawane leki znoszące objawy chorobowe. Takie podejście badawcze jest innowacyjne bowiem wynikają z niego zupełnie nowe dane, które mogą wskazać nieznane dotąd molekularne przyczyny choroby oraz skutki ich leczenia, a także nowe punkty uchwytu dla potencjalnych nowych leków. Zgromadzone wyniki analiz mogą być początkiem wielu kolejnych badań. Z tego punktu widzenia badania Habilitantki dotyczą ważnych zagadnień z zakresu biologii molekularnej chorób neuropsychiatrycznych, jak też metod badania białek.

Podsumowując osiągnięcia Habilitantki w zakresie prac doświadczalnych wchodzących w skład ocenianego osiągnięcia naukowego, stwierdzam, że dr Kędracka-Krok przeprowadziła systematyczne, globalne badania białek włączonych w modyfikacje szlaków komórkowych prowadzące do powstawania depresji oraz po podawaniu leków antypsychotycznych. Przedstawione rozważania są nowatorskie, a doświadczenia nabyte w czasie realizacji stawianych sobie celów badawczych Habilitantka skutecznie wykorzystuje do współpracy w projektach gdzie badania proteomiczne mogą przyczynić się do wyjaśnienia wielu różnych mechanizmów funkcjonowania komórek w normie i patologii. Z tego powodu badania Habilitantki prowadzą do sformułowania zarówno nowych hipotez w dziedzinie neuropsychiatrii jak też do rozwoju badań nowoczesnymi metodami proteomicznymi.

4. Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Pani dr Kędracka-Krok jest aktywnym i doświadczonym nauczycielem akademickim. Od roku 1996 prowadzi opracowane z Jej udziałem, obowiązkowe dla studentów kierunku

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

Biotechnologia, kursy Biochemii Fizycznej w zakresie podstawowym i zaawansowanym, a dodatkowo, od roku 2006 jest wykładowcą w zakresie Biochemii Fizycznej. Ponadto prowadzi obowiązkowe ćwiczenia z neurobiologii, neurochemii i spektrometrii mas oraz wykłady fakultatywne. Do dorobku dydaktycznego należy zaliczyć opiekę naukową przy przygotowaniu wielu prac licencjackich (19), magisterskich (16) i przejściowych (7). Istotny też jest udział Habilitantki w roli opiekuna naukowego i promotora pomocniczego w trzech otwartych przewodach doktorskich. Habilitantka aktywnie zdobywa fundusze na rozwój i doskonalenie nauczania w zakresie biochemii fizycznej oraz uczestniczy w przygotowaniu projektów mających na celu modernizacje i doskonalenie infrastruktury dydaktycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Dr Kędracka-Krok udziela się także jako recenzent w redakcjach renomowanych czasopism z listy filadelfijskiej a także recenzent prac przejściowych, licencjackich i magisterskich na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ.

5. Współpraca krajowa i międzynarodowa

Z analizy prac ze współautorstwem dr Kędrackiej-Krok oraz projektów grantowych, w realizacji których bierze udział wynika, że jest aktywnym naukowcem, który współpracuje w projektach dotyczących różnorodnej tematyki badawczej (dot. M.in. nowotworow, grzybów patogennych, wirulencji bakterii, komórkek macierzystych). Działania te uzupełniają kierowanie Jej własnych grantów, które dotyczą różnych aspektów chorób psychiatrycznych i leków.

Z materiałów przygotowanych przez Habilitantke nie wynika, że przebywała na dłuższym stażu zagranicznym, co nie przeszkodziło w nawiązaniu współpracy międzynarodowej. Do cennych aktywności należy zaliczyć udział w działaniach akcji COST dotyczącej badania białek macierzy pozakomórkowej mózgu w normie i patologii. Poza tym uczestniczyła w kursach doskonalących umiejętności w technikach proteomicznych tak w kraju jaki i w Austrii i Hiszpanii.

Efektem współpracy krajowej są wysokiej jakości prace naukowe, które pogłębiają wiedzę o przemianach proteomu różnych komórek w normie i patologii.

6. Wyróżnienia i odznaczenia

Dr Kędracka-Krok jest laureatką 8 nagród Rektora UJ, w tym nagrody indywidualnej za osiągniecia naukowe, którą otrzymała w 2016 roku, oraz za wyróżniająca się prace doktorską w roku 2015.

Podsumowując należy stwierdzić, że działania dr Sylwii Kędrackiej-Krok cechuje wysoka aktywność naukowo-badawcza, a dotychczasowy dorobek naukowy jest tematycznie zwarty, bogaty i zawiera oryginalne, nowatorskie wyniki o dużej wartości poznawczej,

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl

IMDiK
POLSKA AKADEMIA NAUK

które znajdują oddźwięk międzynarodowy. Habilitantka ma zdolności badawcze oraz możliwości warsztatowe do samodzielnego prowadzenia badań specjalistycznych w zakresie proteomiki. Spójność metodyczna i wartość merytoryczna prowadzonych badań daje jej ugruntowaną pozycję w świecie naukowym, udokumentowaną publikacjami w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, licznymi cytowaniami i indeksem Hirsha. Opisane osiągnięcie naukowe należy ocenić bardzo pozytywnie i w świetle obowiązującej ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, zdaniem recenzenta, kandydat spełnia warunki do uzyskania awansu naukowego.

Barbara Zabłocka

02-106 Warszawa
ul. A. Pawińskiego 5
Tel.: (0-22) 608 64 86
Fax: (0-22) 668 55 32
www.imdik.pan.pl