

Prof. dr hab. Jolanta Dorszewska
Pracownia Neurobiologii Kliniki Neurologii
Instytut Chorób Układu Nerwowego
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
tel. 61 86 91 439
e-mail: jolanta.dorszewska@ump.edu.pl, dorszewskaj@yahoo.com

Poznań, 13.10.2025

Ocena dorobku naukowego do postępowania habilitacyjnego

Dr Akos Nemezc

Ocena dorobku naukowego do postępowania habilitacyjnego

Na rozprawę habilitacyjną dr Akos Nemezc składają się badania prowadzone nad ośrodkowym przekaźnictwem nerwowym i dotyczą trzech zagadnień, oceny pentamerycznego kanału jonowego bramkowanego ligandem, pLGIC (ang. *ligand-gated ion channels*), analizy mechanizmu regulacji acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych oraz możliwości wykorzystania nanociał jako modulatorów. Realizując pierwsze założenie rozprawy habilitacyjnej, podjęto próbę wyjaśnienia mało poznanego mechanizmu transdukcji sygnału z udziałem pLGIC. Jak wiadomo, kanał ten odgrywa ważną rolę w czynności ośrodkowego układu nerwowego, m.in. uczestniczy w procesach pamięci, snu i czuwania oraz czynnościach ruchowych. W ostatnim dziesięcioleciu, z poznaniem struktury i funkcjonowania pLGIC wiązano duże nadzieje na lepsze zrozumienie przebiegu chorób z jego dysfunkcją, w tym choroby Alzheimera oraz choroby Parkinsona, a w przyszłości ze skuteczniejszą farmakoterapią tych schorzeń neurologicznych. Należy podkreślić, że dr A. Nemezc uczestniczył w pionierskich badaniach nad ustaleniem mechanizmu działania pLGIC oraz lepszym zrozumieniem jego aktywacji i modulacji. Co więcej, uzyskane wyniki badań prowadzonych z udziałem Autora autoreferatu wniosły nowe informacje do poznania struktury i funkcjonowania tego kanału. Było to możliwe dzięki prowadzeniu badań w renomowanym ośrodku naukowym na świecie, w Instytucie Pasteura, Paryż, Francja, w latach 2012-2020 w ramach stażu podoktoranckiego. Jednostka, w której dr A. Nemezc wykonywał badania nad kanałami jonowymi była wyposażona w niezbędną aparaturę oraz dawała możliwość pracy pod kierunkiem doświadczonego Zespołu Badawczego. Co więcej, uzyskane w tym Ośrodku pionierskie wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych czasopiśmie naukowych i stały się podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w oparciu o dorobek naukowy. Spośród sześciu prac opublikowanych w

latach 2014-2024 włączonych do cyklu prac, w dwóch dr A. Nemezc jest pierwszym, w jednej równorzędym pierwszym, a w dwóch kolejnych drugim autorem. W doniesieniu z pierwszym autorstwem Aplikanta opublikowanym w *PLoS Biol*, 2017 (IF(2016):9,797 Cytowań:28 Autocytowań:7 Liczba punktów MNiSW:200) opisano mechanizm bramkowania transdukcji sygnału z udziałem pLGIC. Jak wiadomo, mechanizm ten polega na fizycznym otwarciu kanału jonowego przez ligand, co pozwala na przepływ jonów przez błonę komórkową, wpływając na aktywność elektryczną neuronów. Ponadto wykazano, że złożona sieć wiązań wodorowych i oddziaływań polarnych z istotnymi pozycjami poniżej miejsca ortosterycznego, czyli miejsca do którego przyłącza się neurotransmitter w mechanizmie otwierania kanału GLIC (ang. *ligand-gated ion channel*) bramkowanego *Gloeobacter violaceus* zależny od pH. Zidentyfikowano także ważne miejsce dla komunikowania się między neuronami z udziałem ligandu oraz wykazano, że pozycja reszt zlokalizowanych poniżej miejsca ortosterycznego, w szczególności E35, obok triady D32-R192-D122 działa jako istotny punkt w transdukcji sygnału pomiędzy domenami. Wydaje się, że fakt ten w przyszłości może zostać wykorzystany jako cel terapeutyczny w leczeniu chorób z zaburzeniami przekazywania nerwowego. Należy nadmienić, że charakterystykę struktur krystalograficznych pentamerycznego kanału jonowego bramkowanego ligandem, dr A. Nemezc wraz ze współautorami opublikował już wcześniejszej, w artykule zamieszczonym w *Proc Natl Acad Sci U S A* z 2014 (IF(2013):9,809 Cytowań:221 Autocytowań:20 Liczba punktów MNiSW:200). W kolejnej pracy cyklu, z równorzędym pierwszym autorstwem, opublikowanej w *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018 (IF(2017):9,504 Cytowań:29 Autocytowań:10 Liczba punktów MNiSW:200) opisano gammaproteobakteryjny pLGIC pochodzący od endosymbionta *Tevnia jerichonana* (sTeLIC), którego sekwencja jest blisko spokrewniona z pLGIC eukariota, co znacząco zwiększało aplikacyjność wyników badań. Należy podkreślić, że dr A. Nemezc w tym doniesieniu scharakteryzował funkcjonowanie nowo odkrytego kanału, oraz wskazał na możliwość jego aktywacji i modulacji. Opisana możliwość modyfikacji dawała duże nadzieje na wykorzystanie tej cechy, jako celu terapeutycznego w przyszłości w leczeniu nieuleczalnych chorób neurozwyrodnieniowych. Kolejne dwie publikacje cyklu stanowią kontynuację badań nad modyfikacją kanału GLIC. W pracach opublikowanych w *Physiol Rep* w 2023 roku (IF(2022):5,50 Cytowań:3 Autocytowań:1 Liczba punktów MNiSW:100) oraz 2024 roku (IF(2023):2,2 Cytowań:1 Autocytowań: 1 Liczba punktów MNiSW:70) z drugim autorstwem Aplikanta podjęto próby modulowania kanału związkami organicznymi, wykorzystując bakteryjny receptor pentameryczny. Należy podkreślić, że uzyskane informacje wyznaczyły kierunki dalszych

badan nad prawdopodobnym wpływem związków organicznych na połączenia międzyneuralne. Tematykę modyfikacji kanału podjęto także w pracy przeglądowej opublikowanej w czasopiśmie *Neuron*, 2016 (IF(2015):13,978 Cytowań:247 Autocytowań:12 Liczba punktów MNiSW:200). W artykule tym wskazano, że receptory nikotynowe acetylocholiny, serotoniny typu 3, kwasu γ -aminomasłowego typu A i glicynowe odgrywają kluczową rolę w ludzkiej komunikacji neuronalnej, oraz że należą do rodziny pentamerycznych kanałów jonowych bramkowanych ligandem. Podkreślono także występowanie ich wspólnego mechanizmu bramkowania, sprzęgającego wiązanie neuroprzekaźnika z receptorem. W tej publikacji opisano również prawdopodobny przepływ jonów w zmodyfikowanym receptorze na skutek obecności patologicznych mutacji, co może tłumaczyć zmiany na poziomie przewodnictwa wywołane obecnością wariantów genetycznych w przebiegu chorób z patologii ludzkiej.

Realizując kolejne założenie rozprawy habilitacyjnej, podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmów regulujących działanie acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych, nAChR (ang. *nicotinic acetylcholine receptors*). Wybór tego tematu wdaje się w pełni uzasadniony, ponieważ dysfunkcja tych receptorów odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu zaburzeń neuropsychicznych. nAChR należą do grupy kanałów jonowych bramkowanych ligandem występujących w ośrodkowym układzie nerwowym. Endogennym neuroprzekaźnikiem dla nAChR jest acetylocholina, a nikotyna działa bezpośrednio na ten receptor. Co więcej, modulacja nAChR może prowadzić do poprawy w zakresie objawów klinicznych, m.in. objawów depresyjnych, parkinsonowskich i dysfunkcji poznawczych dotyczących pamięci operacyjnej i werbalnej, funkcji wykonawczych i uwagi. Ważność podjętych badań potwierdza również uzyskanie finansowania na drodze konkursu w postaci grantu naukowego (POLS-2020/37/K/NZ3/04098). Co więcej, efektem badań opartych o ten projekt naukowy było stworzenie biblioteki przeciwciał ukierunkowanych na określone receptory oraz opublikowanie pracy przeglądowej, zamieszczonej w czasopiśmie *J Med Chem*, 2024 roku (IF(2024):6,80 Liczba punktów MNiSW:140) z funkcją Aplikanta, jako ostatniego autora oraz autora korespondencyjnego. W publikacji tej podkreślono, że pentameryczne kanały jonowe bramkowane ligandem zapewniają szybką chemiczno-elektryczną transmisję sygnału między komórkami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Zwrócono również uwagę na przeciwciała VHH (ang. *Variable Heavy domain of Heavy chain*), znane także jako nanociała o niewielkich rozmiarach (około 15 kDa), składające się wyłącznie ze zmiennego regionu łańcucha ciężkiego, co nadaje im unikalne właściwości, takie jak wysoka stabilność termiczna, rozpuszczalność i zdolność do penetracji.

Jak wiadomo, ich unikalna struktura czyni je doskonałą alternatywą dla konwencjonalnych przeciwciał. Co więcej, modyfikacje genetyczne i chemiczne nanociał mogą prowadzić do zmiany ich funkcji. Wydaje się, że ta cecha może być wykorzystana do nadania im pożądanego efektu terapeutycznego. Praca nad nanociałami uzyskała dodatkowe finansowanie w ramach grantu NCN-OPUS (2021/41/B/NZ7/03101). Należy podkreślić, że zainteresowania dr A. Nemezc tematyką receptorów dla acetylocholino, a szczególnie specyficznego receptora $\alpha 7$ -nAChR, który odgrywa kluczową rolę w układzie odpornościowym i jest potencjalnym celem terapii w przypadku zapalnych chorób neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera sięgają jeszcze pobytu na stażu podoktoranckim w University of California-San Diego (UCSD), San Diego, USA. Wyniki badań prowadzonych z udziałem dr A. Nemezc z tematyki kanałów jonowych poszerzone o późniejsze badania receptora $\alpha 7$ -nAChR zostały opublikowane w *Cell Mol Life Sci*, 2023 (IF(2024):6,80), *Mol Pharmacol*, 2012 (IF:4,41), *Life Sci*, 2012 (IF:4,3), *J Am Chem Soc*, 2012 (30,587).

Podsumowując dorobek naukowy Habilitanta, dr A. Nemezc w swoich pracach zajmował się ważnymi z punktu widzenia patologii ludzkiej problemami zarówno związanymi z dysfunkcją ośrodkowych receptorów, jak i możliwościami ich modyfikacji. Należy podkreślić, że znaczna część dorobku stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego powstała w renomowanych ośrodkach zagranicznych i jest istotnym, a w niektórych aspektach wybitnym osiągnięciem naukowym dr A. Nemezc. Jego badania mogą stać się podstawą do poszukiwania skuteczniejszej terapii stosowanej w chorobach wieku starczego, w tym w powszechnie występujących chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera oraz choroba Parkinsona. Podjęta tematyka jest bardzo istotna również z punktu widzenia patologii ludzkiej w obliczu starzejącego się społeczeństwa.

Ocena dorobku naukowego i innych osiągnięć naukowo-dydaktycznych

Dr A. Nemezc uzyskał tytuł B.S. z informatyki i biochemii w North Carolina State University (NCSU), Raleigh, NC, USA, w 2004 roku a następnie tytuł magistra z chemii i biochemii w UCSD, La Jolla, CA, USA w 2007 roku. Pozyskana wiedza w czasie studiów, dotycząca zagadnień biochemicznych dała podstawy do prowadzenia badań nad strukturami makromolekularnymi i rozbudziła zainteresowania naukowe. Dr A. Nemezc, w 2011 roku otrzymał tytuł naukowy doktora (Ph.D.) w dziedzinie chemii i biochemii w UCSD, La Jolla,

CA, USA na podstawie pracy badawczej nad biochemicznym podłożem ośrodkowych receptorów $\alpha 7$ -nAChR.

Zainteresowania strukturą i funkcjami ośrodkowych receptorów dr A. Nemezc rozwijał dalej na stażach podoktorskich, w UCSD, La Jolla, CA, USA, a następnie w Institut Pasteur, Paryż, Francja. Prowadzenie badań w renomowanych Ośrodkach naukowych umożliwiło dr A. Nemezc pogłębianie wiedzy, rozwijanie technik badawczych, publikowanie wyników badań w prestiżowych czasopismach oraz podwyższanie kwalifikacji zawodowych. Obecnie jest zatrudniony w Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu na stanowisku adiunkta i kontynuuje badania nad ośrodkowym przekazywaniem nerwowym.

Dr A. Nemezc posiada wyróżniający się dorobek naukowy, doświadczenie w pracy badawczej, a jego działalność naukowa zasługuje na wyróżnienie również ze względu na udział w wielu projektach naukowych krajowych i międzynarodowych.

Jego zdolności dydaktyczne potwierdzają wygłoszone wykłady na zaproszenie organizatorów zarówno w Polsce, jak i w USA oraz Meksyku, a także referaty prezentowane na zjazdach naukowych.

Wniosek końcowy

Podsumowując istotne osiągnięcia oraz aktywność naukową Habilitanta, wnoszę do Rady Doskonałości Naukowej Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie doktora Akos Nemezc do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Jolanta Dorszewska