Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
UCK CSK WUM, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel. 22-599 25 83; fax: 22-599 25 82
Kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Czupryniak

Warszawa, 04.01.2023 r.

Ocena osiągnięcia naukowego - rozprawy habilitacyjnej pt.
„Rola cukrzycy typu 2 w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych oraz perspektywy nowego zastosowania wybranych leków przeciwcukrzycowych – podsumowanie badań doświadczalnych in vivo."
oraz dorobku naukowego dr n. med. Grażyny Lietzau

I. Ocena osiągnięcia naukowego - rozprawy habilitacyjnej, prezentującej wiodące osiągnięcie naukowe Wnioskodawczyni

Dr n. med. Grażyna Lietzau, biolog, pracownik Zakładu Anatomii i Neurobiologii Katedry Anatomii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przedłożyła jako swoje osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego cykl 4 prac oryginalnych o łącznym wskaźniku wpływu (*impact factor*, IF) wynoszącym 20,142, a punktacji MEiN 250. Wszystkie prace cyklu powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (co miało miejsce w roku 2013 r.) i we wszystkich Wnioskodawczyni jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym. Publikacje te są rezultatem współpracy z grupą badawczą NeuroCardioMetabol działającą w Karolinska Institutet (KI), w Sztokholmie. Dr med. G. Lietzau odbywała w KI w latach 2014-2020 staż podoktorski i w jego trakcie rozpoczęła badania nad związkiem pomiędzy otyłością i cukrzycą typu 2 a patogenezą chorób neurodegeneracyjnych. Na ich realizację uzyskała finansowanie m.in.

jako kierownik projektów pt. „*Olfactory disfunction in type 2 diabetes: the first step towards cognitive decline?*" (2019) oraz „*The effects of diabetes and obesity on the olfactory system: an important link to cognitive decline?*" (2019-2020).

Podjęty przez dr med. G. Lietzau temat należy do jednych z najważniejszych we współczesnej diabetologii, a nawet w całej medycynie. Cukrzyca typu 2 jest pierwszą niezakaźną epidemią, zapadalność na nią dramatycznie wzrasta, szczególnie w krajach rozwijających się, a choroby neurodegeneracyjne są jedną z największych medycznych zagadek w zakresie ich patogenezy i leczenia. U wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 dochodzi do rozwoju neurologicznych chorób degeneracyjnych (zespoły otępienne, choroba Alzheimera) – cukrzyca jest uważana za jeden z istotnych czynników ryzyka ich rozwoju. Próba znalezienia związku pomiędzy nowoczesnymi lekami stosowanymi w cukrzycy a patogenezą procesów neurodegeneracyjnych nosi znamiona bardzo oryginalnej koncepcji badawczej – nie tylko próbuje ona powiązać dwie częste choroby, z którymi mało skutecznie boryka się współczesna medycyna, ale także poszukuje odpowiedzi na pytanie czy stosowanie określonego postępowania niefarmakologicznego (interwencja żywieniowa) oraz jednych z najlepszych leków (inkretynowych) w jednej chorobie może mieć wpływ na przebieg drugiej, o zupełnie (?) odmiennej patogenezie. Prowadzenie w ramach całego projektu eksperymentów na zwierzętach pozwoliło na zastosowanie zaawansowanych technik badań podstawowych i uzyskanie informacji, których badania na ludziach nie mogłyby dostarczyć, a przynajmniej byłoby to dużo bardziej skomplikowane. I wreszcie umiejętność tak trafnego i ścisłego powiązania badań na zwierzętach z kliniką i patologią człowieka także zasługuje na najwyższe uznanie. Bez słowa przesady można powiedzieć, że takie podejście do procesów badawczych w medycynie, jakie prezentuje w toku całej swojej pracy zawodowej dr med. G. Lietzau jest wzorcowe i należałoby sobie życzyć, aby w ten sposób pracowali wszyscy ludzie nauki, przede wszystkim w działający w naukach biologicznych.

W skład osiągnięcia naukowego dr med. G. Lietzau wchodzą następujące publikacje:

1. Lietzau G., Nyström T., Östenson CG., Darsalia V., Patrone C. (2016) *Type 2 diabetes induced neuronal pathology in the piriform cortex of the rat is reversed by the GLP-1 receptor agonist Exendin-4.* Oncotarget, Feb 2;7(5):5865-76; DOI: 10.18632/ oncotarget.6823. IF 5,168, MEiN 35

2. Lietzau G., Davidsson W., Östenson CG., Chiazza F., Nathanson D., Pintana H., Skogsberg J., Klein T., Nyström T., Darsalia V., Patrone C. (2018) *Type 2 diabetes impairs*

odour detection, olfactory memory and olfactory neuroplasticity, effects partly reversed by the DPP-4 inhibitor Linagliptin. Acta Neuropathologica Communications, Feb 23;6(1):14; DOI: 10.1186/s40478-018-0517-1. IF: 5,883, MEiN 15.

3. Lietzau G., Nyström T., Wang Z., Darsalia V., Patrone C. (2020) *Western Diet Accelerates the Impairment of Odour-related Learning and Olfactory Memory in the Mouse.* ACS Chemical Neuroscience, Nov4;11(21):3590-3602; DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00466. IF 4,418, MEiN 100.

4. Lietzau G., Magni G., Kehr J., Yoshitake T., Candeias E., Duarte A.I., Pettersson H., Skogsberg J., Abbracchio M.P., Klein T., Nyström T., Ceruti S, Darsalia V., Patrone C. (2020) *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas prevent the progressive impairment of the nigrostriatal dopaminergic system induced by diabetes during aging.* Neurobiology of Aging; May;89:12-23; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.004. IF 4,673, MEiN 100.

W publikacji nr 1 dr med. G. Lietzau badała wpływ cukrzycy na mechanizmy neuroplastyczności w korze gruszkowatej w genetycznym modelu cukrzycy typu 2 z wykorzystaniem szczurów rasy Goto-Kakizaki (GK). W badaniach zastosowano metody immunohistochemiczne i stereologiczne. Wyniki badań morfologicznych wykazały, że niektóre NeuN-pozytywne neurony w korze gruszkowatej u 13-miesięcznych szczurów GK charakteryzowało nieregularne rozmieszczenie tego markera w obrębie jądra komórkowego. Efekt ten był nieobecny w pozostałych grupach zwierząt doświadczalnych. Ocena ilościowa pozytywnie wybarwionych komórek wykazała, że kora gruszkowata u 13-miesięcznych szczurów GK zawierała ok. 30% mniej neuronów o prawidłowej morfologii w porównaniu z 3-miesięcznymi GK, a także 3-miesięcznymi i 13-miesięcznymi szczurami z grup kontrolnych. Ponadto w pracy tej wykazano, że liczba interneuronów GABA-ergicznych, odgrywających ważną rolę w procesach plastyczności w obrębie kory gruszkowatej i rozwoju chorób otępiennych jest mniejsza o ponad 50% u 13-miesięcznych szczurów GK niż w pozostałych grupach zwierząt. W korze gruszkowatej u 13-miesięcznych szczurów GK GABA-ergiczne interneurony hamujące charakteryzował dramatyczny spadek liczby wypustek nerwowych (arboryzacji), co sugeruje upośledzenie mechanizmów neuroplastyczności w tym obszarze mózgowia. W dalszym etapie badano m.in. czy stosowanie agonisty receptora GLP-1 eksendyny-4 Ex-4 (określanego przez Wnioskodawczynię nietrafnie jako „analog GLP-1" – ta nazwa dotyczy nowszych generacji leków tej grupy), i wykazano, że w korze gruszkowatej szczurów otrzymującym Ex-4 było więcej neuronów o prawidłowej morfologii w porównaniu z grupą kontrolną, odnotowano

również wzrost liczby neuronów wstawkowych. Stwierdzono, że wpływ Ex-4 na te neurony miał charakter neurotroficzny i wiązał się ze zwiększeniem objętości ciała komórek nerwowych oraz większą arboryzacją ich wypustek. Sześć tygodni podawania Ex-4 doprowadziło również do umiarkowanego wzrostu fosforylacji AKT w zastosowanym modelu T2DM, co może sugerować działanie neuroprotekcyjne tego leku. Wnioski z tej pracy mają nie tylko istotne znaczenie dla patogenezy procesów neurodegeneracyjnych, ale przede wszystkim wskazują na nowe możliwości terapii w tej grupie chorób.

Publikacja nr 2 zawiera wyniki badań dotyczących wpływu cukrzycy typu 2 na funkcje węchowe, a także mechanizmy neuroplastyczności w dwóch kluczowych obszarach układu węchowego: opuszce węchowej i korze gruszkowatej. W genetycznym modelu cukrzycy typu 2 czyli u szczurów GK w przedziale wiekowym od 4 do 7 miesięcy badano zdolność do wykrywania zapachów oraz pamięć węchową. W badaniach behawioralnych wykorzystano test blokowy, test habituacji-dyshabituacji, a także test ukrytego granulatu. Mechanizmy neuroplastyczności badano przy użyciu metod immunohistochemicznych, stereologicznych oraz techniki Western blot. W pracy tej po raz pierwszy wykazano istotne upośledzenie funkcji węchowych w cukrzycy typu 2 – w porównaniu z grupą kontrolną szczury GK spędzały mniej czasu wąchając nowe zapachy zarówno w teście blokowym, jak i w teście habituacji-dyshabituacji. Ponadto zwierzęta z cukrzycą potrzebowały znacznie więcej czasu na znalezienie ukrytego granulatu kierując się wyłącznie węchem. Wykazano także, że w trakcie kolejnych prób szczury GK ani nie wąchały krócej tego samego zapachu (brak habituacji), ani nie znajdowały w krótszym czasie ukrytego granulatu, co obserwowano w kolejnych próbach u zwierząt z grupy kontrolnej. Świadczy to o upośledzeniu pamięci węchowej u szczurów z cukrzycą. W badaniach morfologicznych nie odnotowano zmian strukturalnych w opuszce węchowej u zwierząt z cukrzycą. Dodatkowo w toku szczegółowych badań stwierdzono możliwość upośledzenia funkcji niektórych subpopulacji interneuronów GABA-ergicznych w badanym modelu cukrzycy, a także negatywny wpływ cukrzycy na neurogenezę w opuszce węchowej. W badaniu przedstawionym w publikacji nr 2 badano również skuteczność inhibitora DPP-4 linagliptyny w zakresie jego potencjalnej zdolności poprawy funkcji węchowych oraz ich wpływu na procesy neuroplastyczności w opuszce węchowej i korze gruszkowatej w genetycznym modelu cukrzycy typu 2. Zaobserwowano, że linagliptyna podawana przez 16 tygodni szczurom GK nie poprawia ani zdolności do wykrywania zapachów, ani pamięci węchowej, ale może normalizować wywołany przez cukrzycę spadek poziomu białka CB w opuszce węchowej. Linagliptyna nie wpływała na neurogenezę w badanym obszarze

mózgowia, ale zaobserwowano, że może odgrywać istotną rolę w regulacji neuroplastyczności w badanej strukturze układu węchowego oraz działać neurotroficznie. W pracy tej zidentyfikowano – i to po raz pierwszy – mechanizmy komórkowe, poprzez które cukrzyca typu 2 wywiera negatywny wpływ na procesy neuroplastyczności zarówno w opuszce węchowej, jak i korze gruszkowatej. Zastosowanie inhibitora DPP-4 nie przyniosło poprawy funkcji węchowych takich jak zdolność do wykrywania zapachów i pamięć węchowa, ale jej przyjmowanie wpływało pozytywnie w układzie węchowym na te parametry komórkowe związane z neuroplastycznością, które są upośledzone przez cukrzycę.

Celem publikacji nr 3 było poszukiwanie odpowiedzi na pytanie czy otyłość jest czynnikiem mającym wpływ na funkcje węchowe u osób z cukrzycą i czy rodzaj stosowanej diety (o wysokiej zawartości tłuszczu lub węglowodanów) może wpływać na poszczególne funkcje węchowe. W grupach myszy stosujących każdą z badanych diet odnotowano wzrost glikemii. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wniosek, że u myszy w każdej grupie badanej dochodzi do stopniowego upośledzenia zdolności wykrywania zapachów, ale nie ich odróżniania. W dalszym toku badania zaobserwowano, że oba rodzaje diety stopniowo upośledzają rozpoznawanie nowych zapachów i pamięć węchową, przy czym wcześniej te deficyty pojawiają się u myszy karmionych dietą o wysokiej zawartości węglowodanów. Poszukując mechanizmów prowadzących do tych zaburzeń węchowych w cukrzycy nie wykazano, aby odgrywało w nich rolę upośledzenie neurogenezy lub neuroplastyczności. Wyniki badań przedstawionych w tej publikacji istotnie poszerzają dotychczasową wiedzę na temat wpływu diet prowadzących do otyłości na funkcje węchowe w cukrzycy typu 2. Na marginesie warto zauważyć, że z klinicznego punktu widzenia i takąż logiką wywodu publikacja nr 3 powinna być raczej umieszczona w cyklu jako publikacja nr 2 – opisuje bowiem postępowanie niefarmakologiczne (dieta), które omawia się zazwyczaj przed postępowaniem farmakologicznym (leki).

Publikacja nr 4 zawiera wyniki badań nad wpływem cukrzycy typu 2 na układ nigrostriatalny w trakcie starzenia się. W badaniach wykorzystano samce myszy C57/BL6j, które były karmione dietą standardową lub dietą bogatą w tłuszcze. Skutkiem długotrwałego stosowania tej ostatniej była otyłość oraz nietolerancja glukozy lub cukrzyca. Uzyskane wyniki wykazały spadek uwalniania dopaminy w prążkowiu u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową i efekt ten był niezwiązany z wiekiem myszy. W kolejnych etapach badania przeprowadzono szereg analiz ilościowych wybranych subpopulacji neuronów i komórek mikrogleju oraz oceniono wpływ dwóch leków przeciwcukrzycowych: inhibitora

DPP-4 linagliptyny oraz pochodnej sulfonylomocznika glimepirydu na wywołane przez cukrzycę zmiany w układzie nigrostriatalnym. Wykazano m.in., że oba leki zapobiegają spadkowi uwalniania dopaminy u starzejących się myszy z cukrzycą oraz ich zróżnicowany wpływ na niektóre rodzaje neuronów, zarówno co do ich liczby, jak i objętości. Ogólnie w publikacji tej wykazano, że cukrzyca prowadzi do spadku zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w prążkowiu, a także istotnego upośledzenia uwalniania tego neuroprzekaźnika z zakończeń aksonalnych po stymulacji amfetaminą. Sugeruje to niekorzystny wpływ cukrzycy na regulację funkcji motorycznych. Zaobserwowno również związane ze starzeniem zmiany w neuronach i komórkach glejowych, a także, że zmianom w obrębie neurogleju można przeciwdziałać stosując u zwierząt linagliptynę, w mniejszym stopniu – również glimepiryd.

Podsumowując cykl publikacji stanowiący osiągnięcie naukowe, należy stwierdzić, że dr med. G. Lietzau wykazała, iż cukrzyca typu 2, zarówno o podłożu genetycznym jak i wywołana przyjmowaniem diety prowadzącej do otyłości, wpływa negatywnie na funkcje węchowe prowadząc do zaburzenia zdolności wykrywania zapachów, uczenia się opartego o bodźce zapachowe, a także pamięci węchowej. Zmiany te pojawiają się szybciej w przypadku diety wysokowęglowodanowej niż diety bogatej w tłuszcze. Cukrzyca prowadzi również do upośledzenia mechanizmów neuroplastyczności w układzie węchowym, a wraz z wiekiem w cukrzycy pojawiają się zmiany patologiczne w GABA-ergicznych interneuronach kory gruszkowatej. Kolejnym cennym wnioskiem z prac dr med. G. Lietzau jest obserwacja, że cukrzyca wywołana przez długotrwałe stosowanie diety wysokotłuszczowej nie ma wpływu na całkowite stężenie dopaminy w układzie nigrostriatalnym, ale wywołuje ona upośledzenie jej uwalniania do przestrzeni synaptycznej, a w konsekwencji spadek zewnątrzkomórkowego stężenia tego neuroprzekaźnika w prążkowiu, co może tłumaczyć występowanie zaburzeń motorycznych u osób z cukrzycą i – to już hipoteza niżej podpisanego – może w sposób klinicznie znaczący przyczyniać się do nasilenia objawów neuropatii cukrzycowej. Dr med. G. Lietzau udowodniła również – i jest to szczególnie cenna obserwacja – że zastosowanie agonisty receptora GLP-1 ogranicza pojawianie się zmian patologicznych w GABA-ergicznych interneuronach kory gruszkowatej u szczurów z cukrzycą w trakcie starzenia się, podczas gdy inhibitor DPP-4 nie ma wpływu na funkcje węchowe, jednak jego zastosowanie poprawia upośledzone przez cukrzycę mechanizmy neuroplastyczności w układzie węchowym. Regulacja glikemii w wyniku działania inhibitora DPP-4 lub pochodnej sulfonylomocznika normalizuje

upośledzone przez T2DM uwalnianie dopaminy w prążkowiu i wpływa również pozytywnie na zmiany zachodzące z wiekiem w komórkach neurogleju w układzie węchowym.

Klinicznego znaczenia wyników przeprowadzonych przez dr med. G. Lietzau badań nie sposób przecenić. Zwracają one uwagę na dotychczas nie będącą w centrum zainteresowań diabetologów klinicystów i naukowców kwestię zaburzeń węchowych w cukrzycy, a może ona mieć szczególne znaczenie jeżeli zostanie wykorzystana do oceny stanu funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów. Można nawet przypuszczać, że w przyszłości ciekawym i zupełnie nieoczekiwanym kierunkiem dalszych badań stanie się ocena skuteczności leków inkretynowych w leczeniu zaburzeń węchu wywołanych zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Odkryte w badaniach upośledzenie mechanizmów neuroplastyczności w układzie węchowym może mieć kluczowe znaczenie dla lepszego zrozumienia wpływu cukrzycy na percepcję bodźców węchowych, jak również wzajemnych zależności pomiędzy uszkodzeniem układu węchowego a pogorszeniem pamięci i funkcji poznawczych. W opinii niżej podpisanego najciekawszym klinicznie aspektem badań jest wątek oceniający wpływ leków inkretynowych i pochodnej sulfonylomocznika na mechanizmy prowadzące do zaburzeń węchowych i fukcjonowania komórek glejowych – rzecz na wskroś oryginalna i znacząco poszerzająca wiedzę o farmakoterapii cukrzycy i możliwej roli preparatów tej grupy w terapii chorób neurodegeneracyjnych i – szerzej – modulowaniu procesów starzenia się. Lektura cyklu 4 publikacji dr med. G. Lietzau nie tylko znacznie poszerza wiedzę każdego czytelnika, ale także staje się źródłem zafascynowania możliwymi odległymi konsekwencjami wyników przeprowadzonych przez nią badań. Na podkreślenie zasługuje w końcu fakt, że wszystkie prace z cyklu zostały opublikowane w pismach o wysokich wartościach IF: od 4,418 do 5,883. Nie ma najmniejszych wątpliwości, że przedstawione w cyklu publikacje stanowią osiągnięcie naukowe w pełni wyczerpujące kryteria określające zasady przyznawania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

II. Ocena aktywności naukowej, eksperckiej, dydaktycznej i organizacyjnej

Na dorobek naukowy dr med. G. Lietzau składa się wg oceny bibliometrycznej sporządzonej przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w dn. 10.03.2022 r. oprócz wyżej omówionego cyklu 4 prac 30 artykułów, w tym 18 prac oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i w

czasopismach krajowych oraz 11 prac poglądowych i 1 opis przypadku. Sumaryczny *Impact Factor* prac Wnioskodawczyni wynosi 77,613, a punktacja MEiN 1244. Liczba cytowań prac autorstwa lub współautorstwa dr med. G. Lietzau wg bazy Web of Science wynosi 655, wg bazy Scopus 756, a indeks Hirscha wg bazy Web of Science – 11, a wg bazy Scopus – 12. Spis dorobku uzupełniają 24 doniesienia zjazdowe zagraniczne i 19 doniesień zjazdowych krajowych. Przedstawione dane bibliograficzne są w opinii niżej podpisanego więcej niż wystarczające dla postępowania awansowego w nauce i ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, zwłaszcza że te przedstawione przez Wnioskodawczynię w Załączniku 6 Wniosku (p. IV, str. 71) są istotnie większe (np. IF wynosi 97,755, a punktacja MEiN 1494).

Wnioskodawczyni prowadziła badania naukowe – oprócz Karolinska Institutet – także w Krajowym Ośrodku ds. Grypy w PZH oraz Zakładzie Anatomii i Neurobiologii GUM. Konsekwentnie zakres tematyczny publikacji Wnioskodawczyni dotyczył diagnostyki wirusowych infekcji oddechowych u pacjentów hospitalizowanych i pacjentów leczonych ambulatoryjnie objętych programem SENTINEL w sezonie 2004/05 w Polsce (1 publikacja), diagnostyki grypy u pacjentów z podejrzeniem białaczki (1), problematyki mechanizmów śmierci komórkowej oraz roli gleju w ostrej fazie udaru mózgu (3 publikacje), neuroprotekcyjnego działania statyn oraz inhibitorów kinaz tyrozynowych w udarze niedokrwiennym mózgu (1 monografia naukowa, 1 publikacja), roli układu żylnego w ośrodkowym układzie nerwowym oraz regulacji mózgowego przepływu krwi w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych (2 publikacje), wpływu stresu na układ limbiczny w trakcie starzenia się (2 publikacje), neuroplastyczności i jej mechanizmów w strukturach korowo-zależnych i układzie nagrody oraz wpływu uzależniających substancji psychoaktywnych (4 publikacje), struktury i funkcji jednostki nerwowo-naczyniowej w warunkach fizjologicznych oraz patologicznych oraz jej roli jako potencjalnego źródła biomarkerów udaru mózgu (3 publikacje). Z okresu pracy w Sztokholmie pochodzi – oprócz prac stanowiących cykl habilitacyjny – jeszcze 5 publikacji, dotyczą one oprócz obszaru stanowiącego główny temat habilitacyjnego osiągnięcia naukowego także wpływu cukrzycy typu 2 na procesy naprawcze w udarze niedokrwiennym mózgu.

Na szczególne podkreślenie zasługuje umiejętność Wnioskodawczyni nie tylko łączenia różnych dziedzin medycyny w trakcie swojej aktywności naukowej, ale także łączenia ośrodków badawczych i prowadzenia intensywnej i bardzo owocnej współpracy wieloośrodkowej. Najlepszym przykładem tego rodzaju działalności jest praca dr med. G. Lietzau w ramach sieci naukowej grupy NeuroCardiolMetabol, w której udział brało 12

ośrodków z Europy i Azji. Pracując w Szwecji Wnioskodawczyni brała udział w realizacji 10 grantów, w tym aż w 3 jako kierownik. W 2018 roku otrzymała stypendium Szwedzkiego Towarzystwa Diabetologicznego i firmy AstraZeneca na realizację projektu pt. "*Stroke recovery in diabetes: mechanisms and therapies based on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*". Opisana aktywność w Karolinska Institutet w stopniu więcej niż wystarczającym wyczerpuje opisany w ustawie wymóg uzyskania stopnia doktora habilitowanego dotyczący współpracy wieloośrodkowej i uzyskiwania grantów naukowych.

Oprócz prowadzenia własnej aktywności naukowej dr med. G. Lietzau opiekowała się młodą kadrą – ma na koncie promotorstwo prac magisterskich i licencjackich studentów oraz opiekę nad stażami naukowymi w Szwecji, Włoszech i Portu q1`galii (łącznie 13 osób). Wcześniej prowadziła zajęcia dydaktyczne i fakultatywne z anatomii w GUM uzyskując udokumentowane pisemnie pochwały studentów. W ramach działalności organizacyjnej m.in. brała udział w rozwoju potencjału badawczego Zakładu Anatomii i Neurobiologii GUM przygotowując i realizując projekty zakupu sprzętu badawczego, a także była członkiem organizacyjnym dwóch kongresów naukowych, w tym jednego międzynarodowego. Jest lub była członkiem 8 krajowych i zagranicznych towarzystwa naukowych, jest członkiem tematycznego panelu doradczego w sekcji poświęconej chorobom neurodegeneracyjnym pisma *Brain Sciences*, od 2016 r. sporządziła 40 recenzji dla ponad 20 pism naukowych. Jest osobą gruntowanie wykształconą i stale rozwijającą swoje kompetencje - w trakcie swojej pracy zawodowej wzięła udział w ponad 40 krajowych i zagranicznych kursach, szkoleniach i warsztatach doskonalących umiejętności naukowe, laboratoryjne, analizy statystycznej, pisania grantów itp.

W podsumowaniu oceny osiągnięcia naukowego i dorobku badawczego dr med. Grażyny Lietzau stwierdzam, że zarówno cykl publikacji zatytułowany „*Rola cukrzycy typu 2 w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych oraz perspektywy nowego zastosowania wybranych leków przeciwcukrzycowych – podsumowanie badań doświadczalnych in vivo*", jak i pozostałe rezultaty konsekwentnie realizowanej od lat aktywności naukowej spełniają w pełni kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w ustawie POSWiN z dn. 20.07.2018 r.

Przedstawione przez Wnioskodawczynię osiągnięcie naukowe oceniam wyjątkowo wysoko, podobnie bardzo pozytywnie odbieram pozostały dorobek naukowy oraz dydaktyczny Wnioskodawczyni. Dorobek dr med. Grażyny Lietzau jest dowodem jej doskonałego poziomu naukowego, wskazuje na pełne opanowanie warsztatu badawczego w

zakresie nauk podstawowych i eksperymentów na zwierzętach, a wykształcenie biologiczne pozwala Jej na prowadzenie takich badań, które prowadzą do uzyskania wyników niemożliwych do osiągnięcia przez badaczy z wykształceniem medycznym czy lekarskim. Tematyka jej badan jest na wskroś oryginalna, świeża, odkrywcza i ma bardzo duży potencjał prowokujący tak intelektualnie, jak i naukowo. Na podkreślenie zasługuje fakt realizowania przez Wnioskodawczynię badań z zakresu nauk podstawowych z wykorzystaniem najbardziej klinicznych narzędzi jakimi są leki. Całościowa ocena osiągnięć naukowych i drogi zawodowej wskazuje nie tylko na posiadanie przez Wnioskodawczynię wysokich umiejętności analitycznych, wybitnego intelektu, ale także tak potrzebnej w prawdziwej nauce wielkiej wyobraźni, która pozwala formułować oryginalne koncepcje i stawiać sobie w pracy naukowej pytania których wcześniej nikt nie zadał. Bardzo wyraźne w życiorysie zawodowym Wnioskodawczyni jest też konsekwentne, nieprzerwane i pełne pasji podążanie drogą rozwoju naukowego (publikacje z cyklu zostały opublikowane na przestrzeni 4 lat, ich realizacja zajęła na pewno znacznie więcej czasu), która obecnie doprowadziła Ją do etapu, w którym możliwe jest osiągnięcie formalnej samodzielności naukowej.

Jako recenzent - członek Komisji Habilitacyjnej rekomenduję Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego oraz całości dorobku naukowego i aktywności zawodowej nadanie stopnia doktora habilitowanego dr med. Grażynie Lietzau.

prof. dr hab. med.
Leszek Czupryniak
specjalista chorób wewnętrznych
diabetologii

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Leszek Czupryniak