

Prof. dr hab. n. med. Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Ocena

osiągnięcia naukowego pt. „Udział cytochromu P450 (CYP) w metabolizmie substratów istotnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Znaczenie fizjologiczne i farmakologiczne” w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne dr n. med. Annie Haduch z Zakładu Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

Ocenę dokonano na podstawie otrzymanych dokumentów: autoreferatu, cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu publikacji naukowych, szczegółowego zestawienia osiągnięć naukowych i informacji o współpracy naukowej.

Zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny;
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Anna Haduch jest absolwentką studiów dziennych na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, kierunek biologia. W 1995 uzyskała stopień magistra biologii na podstawie pracy pt.: „Behawioralna reakcja samic na różne dawki chemosygnatów zawartych w moczu samców nornicy rudej (*Clethrionomys glareolus*)” wykonanej w Pracowni Biologii Rozrodu Ssaków Zakładu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, promotor: prof. dr hab. Anna Marchlewska Koj. Po ukończeniu studiów pracowała jako pracownik inżynieryjno-techniczny (1995-2004), asystent (2005-2011) i obecnie od 2012 roku adiunkt w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

W 2004 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie na podstawie pracy pt. „Wpływ leków

psychotropowych na aktywność izoenzymów rodziny drugiej i trzeciej cytochromu P-450”, której promotorem była prof. dr hab. Władysława Anna Daniel (Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków PAN w Krakowie).

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dr n. med. Anna Haduch posiada stopień doktora.

Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 (Dz. U. 2018, poz. 1668).

Dr Anna Haduch wskazała jako osiągnięcie naukowe cykl powiązanych tematycznie 7 publikacji naukowych (6 oryginalnych, 1 poglądowej) pod tytułem „Udział cytochromu P450 (CYP) w metabolizmie substratów istotnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Znaczenie fizjologiczne i farmakologiczne”. Na wymieniony powyżej cykl artykułów składają się następujące prace (liczba cytowań bez autocytowań z dn. 28.06.2022):

Prace oryginalne:

1. Haduch A, Bromek E, Sadakierska-Chudy A, Wójcikowski J, Daniel WA. The catalytic competence of cytochrome P450 in the synthesis of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain: an in vitro study. *Pharmacol Res.* 2013;67(1):53-9 (IF = 3,976; MNiSW = 40; liczba cytowań 19)
2. Haduch A, Bromek E, Kot M, Kamińska K, Gołębiewska K, Daniel WA. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain in vivo: a microdialysis study. *J Neurochem.* 2015;133(1):83-92 (IF = 3,842; MNiSW = 30; liczba cytowań 13)
3. Haduch A, Bromek E, Wójcikowski J, Gołębiewska K, Daniel WA. Melatonin Supports CYP2D-Mediated Serotonin Synthesis in the Brain. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(3):445-52 (IF = 4,242; MNiSW = 30; liczba cytowań 16)
4. Haduch A, Rysz M, Papp M, Daniel WA. The activity of brain and liver cytochrome P450 2D (CYP2D) is differently affected by antidepressants in the chronic mild stress (CMS) model of depression in the rat. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:398-405 (IF = 4,825; MNiSW = 40; liczba cytowań 5)
5. Haduch A, Pukło R, Alenina N, Nikiforuk A, Popik P, Bader M, Daniel WA. The effect of ageing and cerebral serotonin deficit on the activity of cytochrome P450 2D (CYP2D) in the brain and liver of male rats. *Neurochem Int.* 2020;141:104884 (IF = 3,921; MNiSW = 100; liczba cytowań 3)
6. Haduch A, Danek P, Kuban W, Pukło R, Alenina N, Gołębiewska J, Popik P, Bader M, Daniel WA. Cytochrome P450 2D (CYP2D) enzyme dysfunction associated with aging and serotonin deficiency in

the brain and liver of female Dark Agouti rats. *Neurochem Int.* 2022;152:105223 (IF = 3,921; MNiSW = 100; liczba cytowań 0)

Praca pogładowa:

7. Haduch A, Daniel WA. The engagement of brain cytochrome P450 in the metabolism of endogenous neuroactive substrates: a possible role in mental disorders. *Drug Metab Rev.* 2018;50(4):415-429 (praca pogładowa) (IF = 4,702; MNiSW = 45; liczba cytowań 9).

Wszystkie ww. publikacje są powiązane tematycznie. Dr Anna Haduch pełniła wiodącą rolę w czasie ich realizacji; we wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem. W powstaniu wszystkich prac udział Habilitantki jest znaczący, odzwierciedlony w oświadczeniach złożonych przez współautorów. Wszystkie artykuły opublikowano w renomowanych czasopismach co świadczy o ich znacznych walorach poznawczych oraz dużej wartości merytorycznej. Łącznie całkowity współczynnik oddziaływania publikacji składających się na monotematyczny cykl prac wynosi 29,429 (MNiSW=385). Dostępne dane literaturowe wskazują na możliwe zaangażowanie izoenzymów cytochromu P450 (CYP) w metabolizm endogennych substratów o istotnym znaczeniu dla funkcji układu nerwowego. Rola ta wydaje się być znamienna, pomimo ich (w większości przypadków) niższej ekspresji niż w kluczowym dla metabolizmu narządzie jakim jest wątroba. Niejednorodna ekspresja CYP-ów w poszczególnych strukturach mózgu sugeruje, że ww. enzymy mogą wywierać rolę regulatorową. Jak już wspomniano powyżej, dotychczasowe doniesienia wskazują na możliwość regulacji funkcji mózgu przez izoenzymy CYP, tym bardziej że ich regulacja (na co wskazują wstępne doniesienia) wydaje się być w pewnych przypadkach również swoista. Cykl prac przedstawiony do oceny poszerza znacznie zakres wiedzy dotyczącej wzajemnych relacji aktywności cytochromu CYP2D oraz metabolizmu serotoniny, a niektóre z obserwacji mają (miały w czasie opublikowania wyników) charakter wręcz pionierski.

Do najbardziej wartościowych/innovacyjnych obserwacji (realizowanych systematycznie w serii dobrze zaplanowanych protokołów badań) należy zaliczyć wykazanie (kolejno), że izoformy CYP2D (w największym stopniu spośród badanych (CYP1A1/2, 2A1/2, 2B1, 2C6/11/13, 2D1/2/4/18, 2E1, 3A2) katalizują powstawanie serotoniny z 5-metoksytryptaminy w mózgu szczura. Ponadto ustalono, że niedobór lub defekt genetyczny CYP2D może wpływać na metabolizm serotoniny w mózgu (*Pharmacol Res.* 2013;67(1):53-9). W kolejnych pracach stwierdzono, że katalizowana przez CYP2D alternatywna ścieżka syntezy serotoniny z 5-metoksytryptaminy jest istotna w mózgu *in vivo* (*J Neurochem.* 2015;133(1):83-92) oraz że melatonina wspomaga katalizowaną przez CYP2D syntezę serotoniny z 5-metoksytryptaminy w mózgu *in vivo* (*Drug Metab Dispos.* 2016; 44(3):445-52). Kolejna praca dostarcza dowodów, że przewlekły łagodny stres zwiększa aktywność CYP2D w hipokampie i wyzwała pobudzające działanie leków przeciwdepresyjnych na CYP2D w innych strukturach mózgu

(kora czołowa, podwzgórze i mózdzek), jak również wskazuje, że miejscowy mózgowy metabolizm substratów CYP2D (neurosteroidów, neuroprzekaźników, leków psychotropowych) może być nasilony przez przewlekły łagodny stres i/lub leki przeciwdepresyjne (Biochem Pharmacol. 2018;156:398-405). W kolejnym artykule z cyklu prac Habilitantka wykazała, że starzenie i niedobór hydroksylazy tryptofanu 2 wpływają na aktywność CYP2D i poziom białka, tj. deficyt hydroksylazy tryptofanu 2 wpływa na aktywność CYP2D i poziom białka u szczurów, które maleją wraz z wiekiem oraz niedoborem aktywności hydroksylazy (co może mieć pozytywny wpływ na syntezę neuroprzekaźników w strukturach mózgu zaangażowanych w funkcje poznawcze, emocjonalne czy ruchowe, ale negatywny na metabolizm leków w wątrobie) (Neurochem Int. 2020; 141:104884). W ostatniej pracy oryginalnej cyklu udowodniono, że deficyt hydroksylazy tryptofanu 2 wpływa na aktywność CYP2D i poziom białka u samic szczurów, które maleją wraz z wiekiem oraz niedoborem aktywności hydroksylazy. Wyniki sugerują, że starzenie się i niedobór serotoniny wywierają wpływ na mózgowy CYP2D u samic (zmniejszenie zawartości białka i aktywności enzymu), który może ograniczać zdolności kompensacyjne CYP2D w syntezie serotoniny i dopaminy w strukturach mózgu zaangażowanych w funkcje poznawcze i emocjonalne (Neurochem Int. 2022; 152:105223). Podsumowaniem wyników badań na temat udziału mózgowego CYP2D w alternatywnych ścieżkach syntezy neuroprzekaźników monoaminergicznych wraz z przedstawieniem aktualnego stanu wiedzy na temat roli mózgowego CYP w metabolizmie innych endogennych neuroaktywnych substratów jest praca poglądowa (Drug Metab Rev. 2018; 50(4):415-429).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że publikacje składające się na monotematyczny cykl prac mają dużą wartość poznawczą, przyczyniły się do ustalenia mechanizmów łączących aktywności CYP2 i funkcje układu serotonergicznego. Uzyskane wyniki nie tylko uzupełniły wiedzę dotyczącą udziału CYP2D i serotoniny w patofizjologii mózgu, ale również wskazały nowy mechanizm wzajemnego oddziaływania CYP2D i leków psychotropowych w ośrodkowym układzie nerwowym wiązany z modulacją aktywności alternatywnych szlaków syntezy serotoniny i dopaminy. Przedstawiony cykl prac spełniają kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Na pozostały dorobek naukowy (nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego) dr Anny Haduch składa się 41 publikacji: 38 prac oryginalnych (w tym 11 jako pierwszy autor) oraz 2 prac poglądowych w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (w tym 1 jako pierwszy autor) oraz 1 praca opublikowana w czasopiśmie bez IF. Ponadto dorobek naukowy uzupełnia 49 doniesień zjazdowych (5 krajowych, 44 międzynarodowych).

Parametry bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki przedstawiają się następująco: łączny IF=134,734; MNiSW=1681 (bez cyklu publikacji IF=105,305; MNiSW=1296); liczba cytowań (bez autocytowań) – 533; indeks Hirsch’a – 17 (wg Web of Science)

Pozostały dorobek jest również zwarty tematycznie i poświęcony głównie funkcji enzymów metabolizujących leki w mózgu i wątrobie. Habilitantka wykazała m. in. odmienny do zlokalizowanych obwodowo (w wątrobie) enzymów, wpływ leków psychotropowych na aktywność mózgowego CYP2D; rolę układu serotonergicznego mózgu w fizjologicznej regulacji cytochromu P450 w wątrobie na drodze neuroendokrynej oraz metaboliczny mechanizm wzajemnych interakcji wybranych leków przeciwdepresyjnych i psychotropowych. Powyższy dorobek należy uznać za wartościowy, dostarczający nowatorskich (w chwili opublikowania) informacji dotyczących roli enzymów metabolizujących leki przede wszystkim w mózgu i wątrobie, uzupełniający światową literaturę w dziedzinie.

Dr Anna Haduch może również wykazać się kierownictwem grantu (projekt własny) finansowanego przez Ministerstwo Edukacji i Nauki (2005 r.) pt. „Wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych na poziom i aktywność cytochromu P-450 2D (CYP2D) w mózgu szczura - nowy aspekt działania farmakologicznego” (grant MEIN Nr 2 PO5F 002 29, 2005-2008). Dr Anna Haduch zdobywała również umiejętności i doświadczenie naukowe uczestnicząc jako wykonawca w realizacji wielu projektów naukowych przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki, Komitet Badań Naukowych oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Wyniki badań prowadzonych przez dr Annę Haduch zostały wielokrotnie docenione w postaci nagród indywidualnych i zespołowych przyznanych m. in. przez Fundację im. Jadwigi i Janusza Supniewskich (2005 r.), Sekretarza Wydziału Nauk Medycznych PAN (2009), Polskie Towarzystwo Farmakologiczne (2010), European College of Neuropsychopharmacology (2021) oraz wielokrotnie Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2022, poz. 574 z późn. zm.). Zarówno cykl prac jak i pozostały dorobek naukowy należy uznać za wartościowy, stanowiący znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Dr Anna Haduch zdobywała doświadczenie naukowe w wielu krajowych i zagranicznych instytucjach naukowych, m. in. w Centrum Medycyny Molekularnej im. Maxa Delbrücka w Berlinie (2022 r.,

laboratorium Bader Lab - Molecular Biology of Peptide Hormones, kier. prof. dr hab. Michael Bader). Ponadto odbyła również liczne staże szkoleniowe, m. in. Drug Metabolism Workshop, zorganizowany przez European Society of Biochemical Pharmacology (Walencja, 2002), Practical Course on "The Use of Primary Hepatocytes in the Study of the effects of Xenobiotics" zorganizowany przez Center of Excellence "Biomolecular Chemistry", Chemical Research Center, Hungarian Academy of Sciences (Budapeszt, 2004 r.). Pobyty naukowe w zagranicznych jednostkach naukowych oprócz zdobytego doświadczenia naukowego zaowocowały wspólnymi pracami naukowymi opublikowanymi w renomowanych czasopismach.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wykazała aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wniosek końcowy: Osiągnięcie naukowe dr Anny Haduch oceniam pozytywnie. Cykl 7 powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych będących podstawą osiągnięcia naukowego ma dużą wartość poznawczą. Uzyskane wyniki przyczyniły się do ustalenia mechanizmów łączących funkcje układu serotonergicznego i noradrenergicznego z obwodową i ośrodkową aktywnością izoenzymów cytochromu P450. Przedstawiony cykl prac spełniają kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Pozostałe kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tj. posiadanie w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny oraz wykazanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej są również spełnione.

Przedkładam więc Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie wniosek o dalsze procedowanie postępowania w sprawie nadania dr n. med. Annie Haduch stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. Marek Drożdżik