

Prof. dr hab. n. med. Ewa Obuchowicz  
Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
Katowice

## OCENA

dorobku naukowego **dr Katarzyny Stachowicz**, adiunkta w Zakładzie Neurobiologii  
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie  
przygotowana w związku z postępowaniem habilitacyjnym

Ocena została sporządzona na wniosek Dyrektora i Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, na podstawie art. 219 ust.1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022, poz. 574 z późn. zm.)

### **Życiorys naukowy.**

Dr Katarzyna Stachowicz ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2002 r. uzyskując tytuł magistra analityki medycznej. Od 2003 r. jest zawodowo związana z Instytutem Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Początkowo była zatrudniona w Zakładzie Badań Nowych Leków, a od 2006 r. pracuje w Zakładzie Neurobiologii – obecnie na etacie adiunkta. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2010 r. na podstawie dysertacji „Potencjalne przeciwlękowe działanie ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergiczných I i III grupy”, której promotorem był prof. dr hab. Andrzej Pilc. Praca ta została nagrodzona stypendium doktorskim L’Oreal dla Kobiet i Nauki (2008). Ważnym etapem w rozwoju naukowym Habilitantki był roczny staż postdoc w Center for Neuroscience Drug Discovery Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA gdzie pod kierunkiem prof. P.J. Conna prowadziła badania, których przedmiotem były również ligandy I i III grupy metabotropowych receptorów glutaminianergiczných (mGluRs), z tymże w aspekcie mechanizmu ich działania przeciwdepresyjnego. Duże doświadczenie naukowe w badaniach nad ligandami mGluRs zaowocowało uzyskaniem przez Panią dr grantu

Narodowego Centrum Nauki (NCN) Sonata 7, którego projekt „Udział cyklooksygenazy w przeciwdepresyjnym działaniu ligandów I grupy mGluR” jest podstawą cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym. Pracując w Instytucie Farmakologii dr K. Stachowicz brała udział w realizacji dziewięciu grantów przyznanych przez: Komitet Badań Naukowych, NCN, grantu Polsko-Norweskiego i grantu z Funduszy Europejskich – program Innowacyjna Gospodarka, których celem było poszukiwanie nowych leków o działaniu przeciwdepresyjnym, przeciwłękowym lub przeciwpsychotycznym. Na uwagę zasługuje współpraca Pani dr z ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą. W badaniach nad działaniem przeciwłękowym ligandów mGluR współpracowała z Neuroscience Research, Novartis Institutes for BioMedical Research, firmy Novartis Pharma AG w Szwajcarii. Od 2003 r. uczestniczy w badaniach zespołu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nad efektami farmakologicznymi nowych ligandów rec. 5-HT1A (wyniki badań opublikowano w 12 pracach). Współpracuje również z Zakładem Biotechnologii i Przyrodniczo-Medycznym Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz Zakładami Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.

Habilitantka recenzowała publikacje dla czasopism: *Behavioural Pharmacology*, *Pharmacological Reports*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Ostatnio (2021/2022) pełni funkcję Edytora wydania specjalnego renomowanego czasopisma *Frontiers in Pharmacology*, w którym zostaną opublikowane prace poświęcone poszukiwaniu nowych rozwiązań w farmakoterapii depresji.

Dr K. Stachowicz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego, Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika (PTPK).

Pani dr jest bardzo zaangażowana w działalność popularyzującą naukę. Jest członkiem redakcji czasopisma PTPK „Wszechświat”. Brała czynny udział w organizowaniu Małopolskiej Nocy Naukowej, Tygodnia Mózgu (2020), XIX Festiwalu Nauki i Sztuki w Krakowie. Jest autorką 14 artykułów popularnonaukowych.

Prowadząc szkolenia, swoją wiedzą i doświadczeniem w pracy na zwierzętach laboratoryjnych, dzieli się z doktorantami Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej i stażystami odbywającymi praktyki studenckie.

Działalność naukowa dr K. Stachowicz świadczy o Jej dużym zaangażowaniu i zainteresowaniu pracą badawczą, której celem jest poszukiwanie nowych leków psychotropowych, przede wszystkim o działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym. Od szeregu lat, głównym celem Jej zainteresowań naukowych jest uzyskanie optymalnego efektu przeciwdepresyjnego

w wyniku modulacji aktywności układu glutamatergicznego. Drugim ważnym kierunkiem badań, w których bierze udział są prace nad ligandami rec. 5-HT. Roczny staż naukowy w znanym ośrodku w USA, udział w realizacji grantów, długoletnia współpraca z innymi placówkami naukowymi potwierdzają Jej duże doświadczenie w prowadzeniu badań, a pozyskanie grantu NCN świadczy o dojrzałości i kreatywności naukowej Habilitantki.

### **Dorobek naukowy.**

Dorobek naukowy Dr K. Stachowicz obejmuje 54 prace oryginalne opublikowane w latach 2003 – 2021 i 2 prace poglądowe (łącznie z 7 publikacjami, które są przedmiotem postępowania habilitacyjnego). Znaczna część prac (19 prac) została opublikowana w czasopismach o wysokim IF, ponad 3.0, a 5 prac w prestiżowych czasopismach o współczynniku IF ponad 5,0: *Mol. Neurobiol* (IF 6.190); *Int.J.Mol.Sci.* (IF 5,924); *Eur.J.Med.Chem.* (IF 573). Łączny IF publikacji jest wysoki i wynosi 175,536, a suma pkt MNiSW/MEiN 2453. Wg bazy *Web of Science Core Collection* prace były cytowane 1221 razy (bez autocytowań), a współczynnik Hirscha osiągnął bardzo wysoką wartość  $h=23$  (wg bazy Scopus  $h=25$ ). Warto zaznaczyć, że jedna z prac oryginalnych była cytowana 191 razy (2006, *Neuropharmacology*), a kolejna 92 razy (2006, *Eur J Pharmacol*). Habilitantka jest również współautorem 2 rozdziałów w monografiach i 41 doniesień zjazdowych. Wygłosiła 11 wykładów w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie oraz 2 wykłady za granicą (ECNP Workshop w Nicei; Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Development, Nashville). Za działalność naukową Pani dr była kilkakrotnie nagradzana. Otrzymała dwukrotnie nagrodę Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN za wyróżniającą się pracę oryginalną (2007, 2008). Jest laureatką trzech nagród ECNP dla młodych naukowców (2006, 2007, 2017) oraz zespołowej nagrody naukowej III stopnia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (2014).

Przedstawione dane świadczą o wysokiej wartości merytorycznej dorobku naukowego Habilitantki. Duża liczba cytowań wskazuje na zainteresowanie środowiska naukowego tematyką prac i prezentowanymi wynikami badań. Wysoko oceniam tematyczną spójność dorobku naukowego Pani dr i Jej aktywny udział w badaniach, których wyniki stanowią znaczny wkład w poznanie mechanizmów regulujących aktywność układu glutamatergicznego i są pewną wskazówką dla opracowania nowych związków przeciwdepresyjnych o lepszym profilu działania farmakologicznego.

## **Ocena cyklu prac będących podstawą wniosku o wszczęcie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.**

Przedłożone przez dr Katarzynę Stachowicz osiągnięcie naukowe składa się z siedmiu prac (6 prac oryginalnych i 1 poglądowej), które dotyczą roli interakcji pomiędzy cyklooksygenazą-2 (COX-2) i receptorami mGlu5 (mGluR5) w efektach przeciwdepresyjnych i kognitywnych. Wyniki przeprowadzonych badań behawioralnych i badań na poziomie molekularnym zostały opublikowane w renomowanych czasopismach – łączny IF wynosi 26.738 (670 pkt MNiSW/MEiN). Wysoki wskaźnik naukometryczny wskazuje na istotną wartość merytoryczną przeprowadzonych doświadczeń i właściwą interpretację uzyskanych wyników. W trzech pracach (2 oryginalnych i 1 poglądowej) Pani dr jest jedynym autorem. W pozostałych jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji. Pani dr była pomysłodawcą badań oraz autorem manuskryptów, a Jej udział w prowadzeniu doświadczeń był bezspornie dominujący i został określony na 70 – 100%. Współautorzy czterech prac złożyli oświadczenia o ich udziale w badaniach. Realizacja projektu została sfinansowana głównie ze środków z grantu SONATA 7, który Pani dr otrzymała z NCN.

Podjęta przez Panią dr tematyka badań nawiązuje do hipotezy glutaminianergicznej depresji i udziału ścieżki sygnalizacyjnej COX-2 w regulacji aktywności układu Glu. Lepsze poznanie na poziomie molekularnym mechanizmów, których modulacja farmakologiczna może wywołać korzystne efekty terapeutyczne jest bardzo potrzebne ze względu na istotne słabe strony obecnie stosowanej farmakoterapii zaburzeń depresyjnych. Problem jest ważny, ponieważ depresja należy do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Projekt badawczy został bardzo dobrze szeroko zaplanowany i zrealizowany na kilku szczepach myszy (C57Bl/6J z dysfunkcją genu fosfolipazy A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>), CD-1, mGluR7 knockout) i przy zastosowaniu różnych metod (testów behawioralnych, techniki Western blot, RT-PCR, HPLC, badań elektrofizjologicznych). Warto podkreślić, że projekt był kontynuacją badań Habilitantki, w których wykazano, że podawany wielokrotnie związek MTEP, selektywny antagonist mGluR5, wywołuje efekt przeciwdepresyjny.

W ciekawie napisanym, przemyślanym autoreferacie Pani dr przedstawia trzy główne cele badań, uzasadnia cele szczegółowe, analizuje schematy doświadczeń, uzasadnia wybór metod badawczych itd. Badania zostały przeprowadzone w kilku etapach – uzyskane dane były inspiracją dla kolejnych doświadczeń. Tak konsekwentnie prowadzone badania przyniosły bardzo ciekawe wyniki, które w dużym stopniu mają charakter nowatorski. Celem badań była ocena wpływu inhibicji COX-2 na efekty przeciwdepresyjne i kognitywne wywołane blokadą

mGluR5 oraz znaczenia inhibicji COX-2 dla efektów działania imipraminy – referencyjnego leku przeciwdepresyjnego. W ostatniej części zrealizowanego projektu Habilitantka podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmów wpływu badanej interakcji na aktywność synapsy glutamatergicznej. Postawowymi narzędziami badawczymi były: MTEP, NS398 (selektywny inhibitor COX-2), imipramina. Zaobserwowano, że równoczesne hamowanie COX-2 korzystnie moduluje efekty blokady mGluR5 co dowodzi, że badana interakcja jest ważnym mechanizmem zmian wpływających na zachowanie myszy. Wykazano bowiem, że podawanie wielokrotne obu związków wywołuje silniejszy efekt przeciwdepresyjny, osłabia reakcję lękową po stosowaniu MTEP, wpływa korzystnie na procesy kognitywne: pamięć przestrzenną i motoryczną (efekt MTEP był dawko-zależny). Podobnie, zaobserwowano korzystne działanie zarówno hamowania COX-2, jak i obu izoform COX na negatywny efekt kognitywny imipraminy. Warto podkreślić, że po raz pierwszy stwierdzono wzrost poziomu białka mGluR5 i spadek ekspresji genu COX-2 w korze przedczołowej i hipokampie myszy po wielokrotnym podaniu imipraminy. W badaniach elektrofizjologicznych stwierdzono po raz pierwszy po stosowaniu imipraminy długotrwałe osłabienie synaptyczne (LTD) w korze czołowej myszy C57Bl/6J z dysfunkcją genu fosfolipazy A2 (sPLA<sub>2</sub>), a nie u myszy CD-1. Podawanie NS398 odwracało ten efekt. Wyniki te potwierdziły hipotezę Pani dr o udziale ścieżki cytozolowej PLA<sub>2</sub> w modulacji transmisji Glu. Dalsze badania behawioralne, elektrofizjologiczne i biochemiczne przyniosły dane wskazujące na udział układów 5-HT i GABA, receptorów mGlu7 oraz transporterów aminokwasów pobudzających EAAT1 i EAAT3 w mechanizmie interakcji ścieżki sygnalizacyjnej COX-2 z transmisją Glu, w której pośredniczą mGluR5. Na podstawie uzyskanych wyników Habilitantka zaproponowała mechanizm wpływu hamowania COX-2 na zmiany zachodzące w synapsie Glu po blokadzie mGluR5, których efektem mogą być opisane korzystne zmiany behawioralne. Cykl publikacji zamyka opracowana na bardzo dobrym poziomie praca poglądowa (*Biochemical Pharmacology*, 2021; IF=5.858), w której Pani dr omawia na podstawie piśmiennictwa i danych z badań własnych interakcję między COX-2 i receptorami glutamatergicznymi na poziomie molekularnym oraz efekty behawioralne będące jej wynikiem.

W mojej ocenie, dobrze udokumentowane wyniki badań Pani dr, weryfikowane w różnych modelach doświadczalnych, mają bez wątpienia istotne znaczenie poznawcze i potencjalne znaczenie praktyczne, gdyż dają wskazówki, które mogą być wykorzystane przy opracowywaniu nowych leków o działaniu przeciwdepresyjnym i pozbawionych niepożądanych efektów na procesy poznawcze.

## **Wniosek końcowy.**

Wartościowy, tematycznie spójny dorobek naukowy, wieloletnia współpraca z placówkami naukowymi, doświadczenia w pracy naukowej zdobyte w czasie stażu za granicą, kierowanie i udział w realizacji grantów, a także zaangażowanie w działalność popularyzującą naukę to ważne osiągnięcia dr Katarzyny Stachowicz, które w pełni uzasadniają Jej starania o uzyskanie stopnia dr habilitowanego. Ważnym atutem Pani dr jest umiejętność planowania ciekawych projektów badawczych i pozyskiwania funduszy na badania. Prace dr Katarzyny Stachowicz, a wśród nich cykl powiązanych tematycznie publikacji będący podstawą wniosku, stanowią istotny oryginalny wkład w poznanie mechanizmów regulujących aktywność układu glutamatergicznego. Wartościowy dorobek naukowy Pani dr jest ważny dla rozwoju badań z zakresu neuropsychofarmakologii, a wyniki Jej prac mogą przyczynić się do, tak potrzebnej, poprawy farmakoterapii zaburzeń depresyjnych.

Stwierdzam, że dr Katarzyna Stachowicz spełnia warunki nadania stopnia dr habilitowanego zgodnie z art. 219 ust.1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022, poz. 574 z późn. zm.) i w pełni popieram złożony przez Panią dr wniosek. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN wniosek o dopuszczenie dr Katarzyny Stachowicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

**MIEROWNIK**  
Zakładu Farmakologii Katedry Farmakologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
  
prof. dr hab. n. med. Ewa Obuchowicz

Katowice, 6 lipca 2022 r.