



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Wydział Farmaceutyczny

Dr hab. Piotr Kowalski, prof. GUMed

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Al. Gen. Hallera 107, 80-416 GDAŃSK

e-mail: piotr.kowalski@gumed.edu.pl

tel. 58-349-12-36

Gdańsk, 01-08-2022

**Ocena osiągnięć w postępowaniu habilitacyjnym dr Katarzyny Stachowicz
– adiunkta w Zakładzie Neurobiologii Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja, Polskiej Akademii Nauk w Krakowie**

Podstawa formalna recenzji

Niniejsza recenzja wykonana została w sposób odpowiadający wymogom ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, art. 1668 ze zm), w oparciu o decyzję Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. J. Maja Polskiej Akademii Nauk z dnia 25 maja 2022r w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego Pani dr Katarzynie Stachowicz. Przedstawione mi do oceny dokumenty odpowiadają ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego i spełniają wszystkie wymagania formalne niezbędne do wszczęcia postępowania habilitacyjnego. Poniższa recenzja opiera się na kryteriach określonych w art. 219 wspomnianej Ustawy i obejmuje obok charakterystyki sylwetki naukowej Habilitantki również najważniejsze elementy składające się na dorobek Habilitanta, to jest:

- 1) osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego,
- 2) całkowity dorobek Kandydatki
- 3) pozostałe osiągnięcia naukowe,
- 4) dorobek dydaktyczny, organizacyjny i popularyzatorski.

1. Sylwetka Habilitantki

Pani Katarzyna Stachowicz uzyskała dyplom magistra analityki medycznej na Wydziale Farmakologii Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego, prezentując pracę magisterską: „Powinowactwo do receptorów adrenergicznych a aktywność hipotensyjna

nowych pochodnych aryloksyalkiloamin” w roku 2002. Wcześniej (1996) uzyskała tytuł technika analityki medycznej w Medycznym Studium Zawodowym w Krakowie na Wydziale Analityki Medycznej. Pracę doktorską w zakresie biologii medycznej nt. „Potencjalne przeciwlękowe działanie ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych I i III grupy” obroniła w 2010 r w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie, promotorem był prof. dr hab. Andrzej Pilc. Wartym zaznaczenia w życiorysie Kandydatki jest fakt odbycia rocznego stażu 2013-2014 postdoc w grupie badawczej Prof. PJ Conna w Center for Neuroscience Drug Discovery Vanderbilt University Medical Center w Nashville. Od początku swojej kariery zawodowej związana jest z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie, początkowo jako pracownik inż.-techniczny, później jako asystent i adiunkt.

2. Ocena dorobku naukowego Kandydatki przedstawionego jako osiągnięcie habilitacyjne, w zakresie spełnienia kryteriów określonych w art. 219 Ustawy

W ramach wniosku habilitacyjnego Kandydatka przedstawiła cykl 6-ciu powiązanych tematycznie ze sobą artykułów oraz jednej monografii, których problematyka jest związana z rolą interakcji pomiędzy COX-2 i mGluR5 w efektach przeciwdepresyjnych i kognitywnych, obejmujących zarówno badania behawioralne, jak i molekularne. Zaprezentowane artykuły naukowe stanowią rozwinięcie prac prowadzonych w ramach wcześniejszych badań, prowadzonych przez Panią Doktor. Trzy publikacje zaprezentowane jako osiągnięcie habilitacyjne są pracami samodzielnymi, pozostałe 4 to prace wieloautorskie, we wszystkich Kandydatka jest pierwszym autorem i co więcej, autorem korespondencyjnym. Wszystkie przedstawione prace ukazały się w latach 2019-2021 a pochodzą z dobrych i bardzo dobrych czasopism o zasięgu międzynarodowym z tzw. listy JCR. Sumaryczny ich współczynnik IF wpływu wynosi 26.738 (liczba punktów MNiSW = 670), co daje średnią wartość IF prawie 4 na publikację. W przedstawionej do oceny dokumentacji dołączyła oświadczenia swoje oraz współautorów o udziale w pracach wieloautorskich oraz zgodę na wykorzystanie wyników w postępowaniu habilitacyjnym. Na podstawie załączonych oświadczeń można jednoznacznie stwierdzić, że udział dr Katarzyny Stachowicz w powstaniu prac był wiodący i polegał na opracowaniu pomysłu przygotowaniu lub współuczestnictwie w przygotowaniu koncepcji badań, kierowaniu i wykonywaniu części doświadczalnej, analizie otrzymanych wyników oraz w przygotowaniu publikacji, a w przypadku publikacji przeglądowych na opracowaniu koncepcji pracy, zgromadzeniu piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu z komentarzem i wnioskami. Niejednokrotnie, co warte jest uwagi, Kandydatka zdobyła środki finansowe na realizację zaplanowanych badań. Przedstawione, jako osiągnięcie habilitacyjne, prace są na dobrym poziomie merytorycznym, są bardzo spójne tematycznie i wnoszą elementy nowości naukowej związane z problematyką poszukiwania nowych możliwości terapii depresji, pozbawionych skutków ubocznych, takich jak zaburzenia kognitywne. Poszczególne prace stanowią racjonalną kontynuację i rozwinięcie realizowanych badań.

Wszystkie moje spostrzeżenia dowodzą niezwykle sprawczej roli i dominującego wkładu Kandydatki w badania opisane w tychże publikacjach oraz świadczą o Jej dojrzałości i samodzielności. Opisane po raz pierwszy przez Autorkę nowe sposoby modulacji transmisji kwasu glutaminowego stanowią podstawę do zaprojektowania i syntezy związków

biologicznie czynnych, posiadających kilka punktów uchwytu farmakologicznego. Z pewnością poprawi to ustąpienie objawów chorobowych, nie ingerując negatywnie w inne parametry osobowości/behawioralne. Omówienie wyników swojego osiągnięcia naukowego Habilitantka podzieliła na trzy części podsumowując każdą z nich wypunktowała najistotniejsze osiągnięcia i wnioski. Kandydatka udowodniła znaczący wpływ COX-2 na zmiany behawioralne obserwowane u myszy po podaniach liganda mGluR5 – związku MTEP, zauważając że zmiany te obejmują zarówno parametry klasyfikowane jako depresyjne, jak również kognitywne. Ponadto potwierdziła przebieg interakcji na ścieżce mGluR/COX-2 w depresji z użyciem popularnej imipraminy, wykazując wzrost poziomu białka receptorowego mGluR5 w hipokampie myszy pod jej wpływem. Przy zastosowaniu techniki Western blot i badań elektrofizjologicznych wykazała, że mechanizm obserwowanych zmian jest związany ze zmianami w transporcie Glu w synapsie oraz opisała zjawisko obniżania poziomu białka presynaptycznego receptora mGlu7 z równoczesnym zaangażowaniem transporterów EAAT3 i EAAT1. Na uwagę zasługują zawarte w autoreferacie ryciny, przedstawiające kaskadę przemian kwasu arachidonowego pod wpływem PLA₂/COX oraz proponowany mechanizm wpływu inhibicji COX-2 na zmiany zachodzące na poziomie synapsy Glu po podaniu MTEPu.

Uzyskane wyniki, ich znaczenie dla nauki i oryginalność

Kandydatka podjęła się przebadania nowych ścieżek sygnalizacyjnych, których modulacja farmakologiczna może wykazać efekt terapeutyczny, równocześnie nie wywołując efektów niepożądanych. Wieloletnie badania Pani Doktor Stachowicz zostały skupione nad układem kwasu glutaminowego (Glu) oraz poszukiwaniu nowych ligandów receptorów Glu o potencjale wykazującym efekt przeciwdepresyjny, przeciwłękowy bądź przeciwpsychotyczny. Habilitantka postawiła słuszną hipotezę, że cyklooksygenaza-2 (COX-2) może modulować efekty przeciwdepresyjne obserwowane po zastosowaniu ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR) a badania rozpoczęła od I grupy receptorów mGlu, ze względu na ich potencjał przeciwdepresyjny oraz udokumentowany literaturowo wpływ na zdolności kognitywne. W efektach badań oczekiwała zaobserwować wpływ interakcji ścieżek sygnalizacyjnych na zachowania depresyjne, ale również na zdolności kognitywne, próbując odpowiedzieć na pytanie: Czy obydwie ścieżki sygnalizacyjne aktywowane są niezależnie w depresji, czy dochodzi jednak do interakcji? Podstawy osiągnięcia naukowego opierały się na:

1. Poszukiwaniu potencjalnej interakcji pomiędzy ligandem mGluR grupy I (MTEP) a cyklooksygenazą-2 (COX-2) w panelu testów behawioralnych służących do oceny aktywności przeciwdepresyjnej, zachowań socjalnych oraz zdolności kognitywnych.
2. Poszukiwaniu potencjalnej interakcji pomiędzy związkiem referencyjnym o znanym mechanizmie działania przeciwdepresyjnego (imipraminą) a cyklooksygenazą-2 (COX-2) w panelu testów behawioralnych służących do oceny depresji, zachowań socjalnych oraz zdolności kognitywnych.
3. Badaniu mechanizmów przeciwdepresyjnego działania odkrytej interakcji: mGluR/COX-2.

Podsumowując wyniki uzyskane w przedstawionym do recenzji osiągnięciu naukowym mogę z pełnym przekonaniem potwierdzić, iż zaprezentowane prace stanowią zwarty, monotematyczny cykl, zgodny z tytułem oraz spełniają kryteria wymagane dla przewodów

habilitacyjnych, a przedstawione wyniki można zaliczyć do znaczących osiągnięć w zakresie badań farmakologicznych. Potwierdzają one dojrzałość naukową Habilitantki oraz Jej predyspozycje do samodzielnej pracy badawczej.

Ocena metodologiczna osiągnięcia

Nie mam zastrzeżeń, metody i narzędzia badawcze zostały wybrane i zastosowane prawidłowo. Na podkreślenie zasługuje dobre przygotowanie i poprawna realizacja założonych celów pracy, stosowanie nowoczesnych metod badawczych oraz umiejętność dyskusowania wyników własnych z wynikami opisanymi w literaturze. Mimo, że wyniki przedstawione przez Habilitantkę nie wyjaśniają wszystkich mechanizmów zachodzących przemian ani nie określają ich ilościowo, mają one duże znaczenie aplikacyjne i mogą być wykorzystane do syntezy nowych związków o profilu przeciwdepresyjnym, nie obniżających zdolności kognitywnych.

3. Ocena całkowitego dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje:

- przed uzyskaniem stopnia doktora - 23 prace oryginalne (IF = 53,651 punktacja MNiSW = 382)
- po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych - 30 prac oryginalnych (IF = 114,498; 1951 punktów MNiSW/MEN), 2 prace przeglądowe (IF = 7,387 punktacja MNiSW/MEN = 120) oraz 2 rozdziały w książkach
- 7 prac wchodzących w skład osiągnięcia będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, w tym 6 prac oryginalnych i 1 praca przeglądowa (IF = 26,738, punkty MNiSW = 670)

W dorobku Habilitantki po uzyskaniu tytułu doktora znajdują się także prace naukowe, przeglądowe oraz popularno naukowe, będące wynikiem kierowania grantu oraz 3 wykłady na krajowych i międzynarodowych konferencjach i spotkaniach. Warto zaznaczyć, że Kandydatka wygłosiła 8 wykładów typu „Lab meeting” w latach 2011-2017 i jeden przed uzyskaniem stopnia doktora już w 2004r. Liczba cytowani wg Web of Science Core Collection wynosiła na dzień 03.01.2022r.: 1326 (bez autocytowań 1221) 89, a współczynnik Hirscha wg. bazy Web of Science 23 (wg. bazy Scopus 25)

Przed uzyskaniem stopnia doktora, zainteresowania Habilitantki były nakierowane na:

- stworzenie platformy do odkrywania substancji działających na układy serotonergiczne lub glutaminergiczne jako potencjalnych nowych leków przeciwdepresyjnych lub przeciwlękowych,
- poszukiwanie nowych, nietypowych neuroleptyków w grupie arylo-alkilo-piperazyny z ugrupowaniami o podwyższonej aromatyczności oraz budową konformacyjną arylopiperazyn, jako klucza do sterowania aktywnością wewnętrzną wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}.

Poszukiwania nowych narzędzi w modelowaniu receptorów były przez Nią prowadzone również po uzyskaniu stopnia doktora, a główne wyniki zrealizowane zostały w ramach grantu NCN SONATA 7, zatytułowanego „Udział cyklooksygenazy w przeciwdepresyjnym działaniu ligandów I grupy mGluR”, którego była kierownikiem. W ramach projektu Autorka

wykazała po pierwsze uczestnictwo cyklooksygenazy-2 (COX-2) w modulowaniu efektów przeciwdepresyjnych regulowanych przez receptor metabotropowy dla glutaminianu (mGluR) a po drugie wykazanie obniżenia poziomu receptora mGluR7 (grupa III mGluR) w hipokampie myszy, traktowanych chronicznie inhibitorem COX-2, związkiem NS398, co dowodzi istnienia wspólnych szlaków sygnalizacyjnych, regulujących „w dół” („downstream”) działanie receptorów mGlu. Warto dodać, że zauważony został przez Habilitantkę wpływ inhibicji COX-2 na poziom białka DSCAM w mózgu myszy a to sugeruje współdziałanie w depresji i zmianach kognitywnych nowych ścieżek sygnalizacyjnych, nie branych dotychczas pod uwagę przy badaniu mechanizmów zaangażowanych przy udziale receptorów mGluR i sygnalizacji COX-2.

Efektami prac w zakresie każdego przedstawionego zagadnienia są publikacje naukowe w renomowanych czasopismach. Część tych badań Kandydatka wykonała w ramach współpracy z zespołami z innych jednostek Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie inne z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (12 publikacji) z Zakładem Biotechnologii, Instytutu Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Rzeszowskiego (2 publikacje i 1 artykuł popularnonaukowy) oraz Innowacyjnych Badań układów krążenia i oddechowego, Przyrodniczo-Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Rzeszowskiego (prace stanowiące dorobek dzieła habilitacyjnego). Gwoli uwagi (do str. 33.) przy podrozdziale współpracy naukowej: pan dr Marek Król z WUM z zespołu prof. Franciszka Herolda (obecnie kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej jest prof. Jadwiga Turło) nie ma jeszcze profesury. Pani Doktor Stachowicz tytuł naukowy Panu dr Markowi Królowi w swoim autoreferacie zaznaczyła na wyrost (ale to szczegół).

Natomiast na szczególne podkreślenie zasługuje współpraca z zespołem Prof. Petera Jeffreyego z Center for Neuroscience Drug Discovery, Vanderbilt University Medical Center z Nashville (TN, USA) i roczny staż naukowy, podczas którego Pani Doktor Stachowicz uczestniczyła w 2 projektach badawczych, w obrębie których badała przeciwdepresyjne mechanizmy działania ligandów I i III grupy mGluRs (mGluR5, mGluR4). Podnosząc swoje kwalifikacje zawodowe, Habilitantka była uczestnikiem półrocznego szkolenia VCND – gdzie odbywały się wykłady na temat transferu technologicznego osiągnięć naukowych akademickich ośrodków badawczych do przemysłu farmaceutycznego typu „Modern Drug Discovery” oraz zasad obowiązujących w trakcie badań klinicznych w celu wdrożenia nowych leków do klinik.

4. Pozostałe osiągnięcia naukowe

Kandydatka recenzowała publikacje i książki: *Wszechświat*; *Behavioural Pharmacology*, *Pharmacological Reports*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* oraz pełniła funkcję edytora gościnnego we *Frontiers in Pharmacology*, wydaniu specjalnym pt.: „The pharmacotherapy of depression - searching for new mechanisms and drug interactions. Basic and clinical research.” 2021/2022.

Oprócz kierownictwa grantu (Sonata 7), bezpośrednio związanego z tematem osiągnięcia habilitacyjnego Kandydatka pełniła rolę wykonawcy w 6-ciu innych grantach (głównie

NCN), które także zaowocowały 7-mioma innymi publikacjami w bardzo dobrych czasopismach naukowych.

Do listy pozostałych osiągnięć naukowych Habilitantki należy wpisać wykłady na zarówno na krajowych, jak i międzynarodowych konferencjach oraz spotkaniach, prace przeglądowe i popularnonaukowe. Warto zaznaczyć, że Habilitantka była wielokrotnie nagradzana za swoje osiągnięcia naukowe.

5. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz popularyzujących naukę

Habilitantka w porównaniu z innymi Kandydatami pracującymi na uczelniach wykazuje się dość skromną działalnością dydaktyczną, niemniej prowadziła szkolenia dla doktorantki Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej z zakresu ochrony zwierząt wykorzystanych do celów naukowych lub edukacyjnych (27 godzin ćwiczeń), była opiekunem trzech stażystów odbywających praktyki studenckie – z kierunku neurobiologia (zajęcia praktyczne 20 godzin) oraz nieformalnym opiekunem doktorantki.

Od początku swojej pracy w Instytucie Farmakologii PAN prowadziła działalność popularyzatorską wygłaszając wykłady (głównie typu „Lab meeting”), udzielając wywiadu dla Polskiego Radia i będąc pierwszym autorem 14 artykułów popularnonaukowych czasopisma *Wszechświat*. Co więcej od trzech lat należy do zespołu redakcyjnego tego czasopisma popularno-naukowego. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN) oraz Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika (PTPK). Moim zdaniem, osoby ubiegające się o stopień doktora habilitowanego zatrudnione w Instytucie Farmakologii PAN powinny należeć do Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego lub Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (PTFarm).

6. Wniosek końcowy

Dorobek naukowy Pani dr Katarzyny Stachowicz obejmuje 53 prace oryginalne w tym 30 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Sumaryczny Impact Factor wszystkich prac wynosi: 175,536. Łączna punktacja MNiSW 2453. Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest cykl tematycznie powiązanych sześciu oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych i jednej monografii. Łączna wartość wskaźnika Impact Factor dla cyklu prac wynosi 26,738. Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 670. We wszystkich publikacjach dr Katarzyna Stachowicz jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, w trzech pracach jest jedynym autorem. W mojej ocenie, osiągnięcie naukowe pt. „Rola interakcji pomiędzy COX-2 i mGluR5 w efektach przeciwdepresyjnych i kognitywnych (badania behawioralne i molekularne), zebrany dorobek naukowo-badawczy oraz działalność promująca naukę dr Katarzyny Stachowicz w pełni upoważnia do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Dr K. Stachowicz potwierdziła umiejętność pracy w różnych zespołach badawczych, a dorobek naukowy Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora został znacząco powiększony nie tylko pod względem ilości prac, ale także ich wartości naukowej. Oceniając przedstawiony dorobek naukowy, wysoką wartość osiągnięcia

naukowego, umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia badań, umiejętność współpracy z zespołami naukowymi krajowymi i zagranicznymi, a także osiągnięcia w pracy popularyzatorskiej, stwierdzam, że **Habilitantka spełnia wszystkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) w postępowaniu habilitacyjnym.** Wiedza odzwierciedlona w dorobku publikacyjnym i umiejętności posiadane przez Habilitantkę potwierdzają Jej zdolność do prowadzenia samodzielnego badań naukowych, współpracy i kierowania zespołem badawczym, dlatego przedkładam wniosek o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i popieram wniosek Kandydatki o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr hab. Piotr Kowalski, prof. GUMed

PROFESOR NADZWYCZAJNY
KATEDRY I ZAKŁADU CHEMII FARMACEUTYCZNEJ
Piotr Kowalski
dr hab. n. farm. Piotr Kowalski, prof. nadzw. GUMed