



**Instytut Farmakologii  
im. Jerzego Maja  
Polskiej Akademii Nauk**

**AUTOREFERAT**

**PRZEDSTAWIAJĄCY OPIS KARIERY ZAWODOWEJ  
ORAZ ISTOTNEJ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ**

**dr Katarzyna Stachowicz**

Zakład Neurobiologii

Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie

Kraków 2022

Spis treści:

<b>1. IMIĘ I NAZWISKO</b>	<b>4</b>
<b>2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE</b>	<b>4</b>
<b>3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH</b>	<b>4</b>
<b>4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY</b>	
4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	5
4.2. CYKL POWIĄZANYCH TEMATYCZNIE ARTYKUŁÓW NAUKOWYCH, ZGODNIE Z ART. 219 UST. 1. PKT2B USTAWY WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	5
4.3. OMÓWIENIE W.W. OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	7
4.3.1. WPROWADZENIE	7
4.3.2. GENEZA CYKLU PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	9
4.3.2.1. Glutaminian	9
4.3.2.2. Cyklooksygenaza 2 (COX-2)	11
4.3.3. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW CYKLU PRAC OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	14
4.3.3.1. Poszukiwanie interakcji pomiędzy metabotropowymi receptorami glutamatergicznymi grupy I (mGluR5) a cyklooksygenazą-2 (COX-2) w depresji	14
4.3.3.2. Poszukiwanie interakcji pomiędzy znanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) - imipraminą – a COX-2	18
4.3.3.3. Badanie mechanizmów przeciwdepresyjnego działania odkrytej interakcji: mGluR/COX-2	21
4.3.3.4. Podsumowanie	24
4.3.4. BIBLIOGRAFIA	25
<b>5. INFORMACJA O WYKAZANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ</b>	<b>32</b>
<b>5.1. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA</b>	<b>32</b>
5.1.1. STAŻE ZAGRANICZNE	32
5.1.2. KIEROWANIE I UCZESTNICTWO W GRANTACH BADAWCZYCH	32
5.1.3. WSPÓLPRACE NAUKOWE (KRAJOWE I ZAGRANICZNE)	33
5.1.4. WYKLADY NA KRAJOWYCH I MIĘDZYNARODOWYCH KONFERENCJACH I SPOTKANIACH NAUKOWYCH	34

5.1.5. RECENZJE W CZASOPISMACH NAUKOWYCH I POPULARNONAUKOWYCH	34
5.1.6. CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH	34
5.1.7. NAGRODY, WYRÓŻNIENIA, STYPENDIA	35
<b>5.2. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA</b>	<b>35</b>
5.2.1. Staże zagraniczne	35
5.2.2. Kierowanie i uczestnictwo w grantach badawczych	35
5.2.3. Współprace naukowe (Krajowe i zagraniczne)	41
5.2.4. Wykłady na krajowych i międzynarodowych konferencjach i spotkaniach naukowych	43
5.2.5. Recenzje w czasopismach naukowych i popularnonaukowych	45
5.2.6. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych	45
5.2.7. Nagrody, wyróżnienia, stypendia	45
<b>6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ</b>	<b>46</b>
6.1. Działalność dydaktyczna	46
6.2. Działalność popularyzatorska	46
<b>7. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO</b>	<b>48</b>

## 1. Imię i nazwisko

**Katarzyna Stachowicz**

## 2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- 2010**      **Doktor** Nauk Medycznych w zakresie biologii medycznej  
Instytut Farmakologii PAN, Kraków, tytuł rozprawy doktorskiej: Potencjalne przeciwłękowe działanie ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergiczných I i III grupy, promotor prof. dr hab. Andrzej Pilc
- 2002**      **Magister** Analizy Medycznej, Wydział Farmakologii  
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, tytuł pracy magisterskiej: Powinowactwo do receptorów adrenergicznych a aktywność hipotensyjna nowych pochodnych aryloksyalkilamin, promotor dr hab. Barbara Filipek
- 1996**      **Technik** Analizy Medycznej  
Medyczne Studium Zawodowe nr 4 w Krakowie, Wydział Analizy Medycznej, tytuł pracy dyplomowej: Wybrane metody badań stosowane w diagnostyce immunologicznej, promotor mgr Iwona Sierhej, Pracownia Immunologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. G. Narutowicza w Krakowie

## 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 2021-obecnie** Adiunkt w Zakładzie Neurobiologii  
Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN, Kraków
- 2014-2021**    Asystent w Zakładzie Neurobiologii,  
Instytut Farmakologii im. J. Maja PAN, Kraków
- 2013-2014**    Postdoc w grupie badawczej Prof. PJ Conna,  
Center for Neuroscience Drug Discovery  
Vanderbilt University Medical Center,  
1215 Light Hall Nashville, TN, USA
- 2010-2013**    Asystent w Zakładzie Neurobiologii,

- Instytut Farmakologii PAN, Kraków
- 2006-2010** Pracownik inż.-techniczny w Zakładzie Neurobiologii,  
Instytut Farmakologii PAN, Kraków
- 2003-2006** Pracownik inż.-techniczny w Zakładzie Badań Nowych Leków,  
Instytut Farmakologii PAN, Kraków

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt.2 Ustawy

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**Rola interakcji pomiędzy COX-2 i mGluR5 w efektach przeciwdepresyjnych i kognitywnych (badania behawioralne i molekularne).**

##### 4.2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. Pkt 2b Ustawy wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Do osiągnięcia naukowego należy cykl 6 oryginalnych artykułów naukowych oraz 1 monografia, opublikowane w latach 2019-2021 w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF) artykułów wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **26,738; 670** punktów wg Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) i Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

**Tabela 1.** Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem habilitacji ze wskaźnikami bibliometrycznymi z roku opublikowania pracy i opisem wkładu habilitantki. Punkty IF/MNiSW/MEiN liczone według wskaźników podanych dla roku opublikowania pracy.

l.p.	Publikacja	IF	MNiSW i MEiN	Wkład habilitanta
(1)	<b>Stachowicz K.*</b> Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 1. Behav Brain Res. <b>2019</b> Sep 16;370:111961. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111961">https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111961</a> .	2,977	100	Byłam pomysłodawcą badań, zdobyłam środki finansowe na realizację badań (NCN, SONATA 7), wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny, napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 100%.
(2)	<b>Stachowicz K.*</b> Indomethacin, a nonselective cyclooxygenase inhibitor, does not interact with MTEP in antidepressant-like activity, as opposed to imipramine in CD-1 mice. Eur J Pharmacol. <b>2020</b> Dec 5;888:173585. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173585">https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173585</a> .	4,432	100	Byłam pomysłodawcą badań, badania zrealizowałam ze środków statutowych Zakładu Neurobiologii, wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny, napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 100%.
(3)	<b>Stachowicz K*</b> , Bobula B, Tokarski K. NS398, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses memory performance disrupted by imipramine in C57Bl/6J mice. Brain Res. <b>2020</b> May 1;1734:146741. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146741">https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146741</a> .	3,252	100	Byłam pomysłodawcą badań, zdobyłam środki finansowe na realizację badań (NCN, SONATA 7), wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny 1, 2, 3, 4, 5, 9; napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 85%
(4)	<b>Stachowicz K*</b> , Misztak P, Pańczyszyn-Trzewik P, Lenda T, Rzeźniczek S, Sowa-Kućma M.: Upregulation of the mGlu5 receptor and COX-2 protein in the mouse brain after imipramine and NS398, searching for mechanisms of regulation. Neurochem Int <b>2021</b> , 150, 105193.	3,921	100	Byłam pomysłodawcą badań, zdobyłam środki finansowe na realizację badań (NCN, SONATA 7), wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny 1, 3, 5, 6, 7, Suppl. 1; napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w

				powstanie publikacji oceniam na 70%
(5)	<b>Stachowicz K*</b> , Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Marciniak M, Bobula B, Tokarski K. Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 2. <i>Neurosci Lett.</i> <b>2021</b> Jan 10;741:135435. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020">https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020</a> .	3,046	70	Byłam pomysłodawcą badań, zdobyłam środki finansowe na realizację badań (NCN, SONATA 7), wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny 2, 3 oraz Tabelę 1; napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 70%
(6)	<b>Stachowicz K*</b> , Bobula B, Kusek M, Lenda L, Tokarski K.: Evidence for the interaction of COX-2 with mGluR5 in the regulation of EAAT1 and EAAT3 protein levels in the mouse hippocampus. The influence of oxidative stress mechanisms. <i>Brain Res.</i> <b>2021</b> , 147660.	3,252	100	Byłam pomysłodawcą badań, zdobyłam środki finansowe na realizację badań (NCN, SONATA 7), wykonałam eksperymenty, przeanalizowałam wyniki, przygotowałam ryciny 1, 3, 5; napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 70%
(7)	<b>Stachowicz K.*</b> Deciphering the mechanisms of regulation of an excitatory synapse via cyclooxygenase-2. A review. <i>Biochem. Pharmacol.</i> <b>2021</b> , 114729. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114729">https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114729</a>	5,858	100	Byłam pomysłodawcą pracy, zdobyłam środki finansowe na realizację, publikacja opisuje badania własne (NCN, SONATA 7), przygotowałam ryciny, napisałam manuskrypt pracy. Jestem autorem korespondencyjnym publikacji*. Wkład własny w powstanie publikacji oceniam na 100%.
		<b>26,738</b>	<b>670</b>	

### 4.3. Omówienie ww. osiągnięcia naukowego

#### 4.3.1. Wprowadzenie

Depresja jest jednym z głównych zaburzeń psychicznych wymagających hospitalizacji oraz obarczonych występowaniem prób samobójczych (Witchen i wsp., 2011; Lim i wsp., 2012). Dane statystyczne wskazują, iż depresja występuje dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn; dotyczy osób w średnim wieku, ale też osób starszych oraz dzieci i młodzieży (Reddy, 2010; Witchen i wsp., 2011; Ferrari i wsp., 2013). Dane literaturowe z ostatniego

okresu czasu, wykazują istotny wzrost zachorowań na depresję (Ettman i wsp., 2020). Diagnoza depresji należy do trudnych, ze względu na fakt, iż jest to bardzo złożone schorzenie. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; International Classification of Diseases, ICD*) do depresji zalicza się między innymi: epizody depresyjne o różnym natężeniu (łagodne, umiarkowane, ciężkie bez epizodów psychotycznych, ciężkie z epizodami psychotycznymi), depresję atypową, depresję nawracającą i inne (ICD-10). Objawy depresji łączą komponent emocjonalny i biologiczny (Rang i wsp., 2001). Do najczęstszych objawów depresji należą między innymi: obniżenie nastroju, wycofanie się z codziennych aktywności, obniżenie lub brak odczuwania przyjemności (tzw. anhedonia), osłabienie koncentracji, obniżona samoocena, poczucie winy, myśli samobójcze, zaburzenia snu, spadek aktywności, utrata libido, spadek energii (ICD-10; Pużyński, 2009; Rang i wsp., 2001). Objawy depresji można podzielić również ze względu na rodzaj: gdy zmiana nastroju następuje w tym samym kierunku wyróżniamy depresję jednobiegunową oraz dwubiegunową chorobę afektywną, gdy depresja występuje naprzemiennie z manią (Rang i wsp., 2001).

Depresja jest schorzeniem heterogennym, którego patomechanizm nie jest znany. Istnieje kilka teorii depresji, wśród nich należy wymienić teorię monoaminergiczną, zapalną i cytokinową, neurotroficzną, glikokortykosteroidową oraz co istotne z punktu widzenia opisywanego osiągnięcia naukowego – teorię glutaminianergiczną. Teoria glutaminianergiczna zakłada, iż zaburzenia na poziomie układu glutaminianergicznego, objawiające się zwiększeniem poziomu glutaminianu (Glu) (tzw. ekscytotoksyczność Glu), mogą być przyczyną depresji (Skolnick, 1999). U chorych ze zdiagnozowaną depresją wykazano m.in. zwiększenie poziomu Glu w mózgu (np. w korze czołowej) (Hashimoto i wsp., 2007), lub glutaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym (Levine i wsp., 2000). Ponadto zaobserwowano podwyższenie lub obniżenie poziomu Glu w surowicy pacjentów z depresją, co świadczy o rozregulowaniu metabolizmu Glu (Krystal i wsp., 2013). U podłoża ekscytotoksyczności związanej z Glu leży nadmierna aktywacja receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) (Sancora i wsp., 2012; Skolnick i wsp., 1996). Zaobserwowano, że zarówno leki przeciwdepresyjne (LPD) jak i elektrowstrząsy wpływają na funkcję receptora NMDA (Skolnick i wsp., 1996; Paul i wsp., 1993). Ketamina (antagonista receptora NMDA) stosowana w klinice wykazuje skuteczność przeciwdepresyjną już po jednorazowym, dożylnym podaniu (Berman i wsp., 2000). Niestety terapia ta obarczona jest poważnymi działaniami ubocznymi takimi jak np. efekty psychotyczne (Krystal i wsp., 2013). Pozostałe leki przeciwdepresyjne stosowane w klinice z poszczególnych grup (takich



jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu serotoniny, inhibitory monoaminooksydazy, atypowe leki przeciwdepresyjne) wymagają długotrwałego stosowania w celu pojawienia się efektów terapeutycznych; co więcej wielu pacjentów ze zdiagnozowaną depresją wykazuje lekooporność na wdrożoną terapię (Delgado 2000; Fekadu i wsp., 2009; Rang i wsp., 2001). Równocześnie, stosowane LPD obarczone są występowaniem skutków ubocznych, takich jak np. zaburzenia funkcji kognitywnych (Orzechowska i wsp., 2015; Sayyah i wsp., 2016).

Wydaje się więc niezwykle istotnym poszukiwanie nowych leków o profilu przeciwdepresyjnym; nowych, nieodkrytych dotychczas mechanizmów zaangażowanych w etiopatogenezę depresji; oraz nowych ścieżek sygnalizacyjnych, których modulacja farmakologiczna może wykazać efekt terapeutyczny, równocześnie nie wywołując efektów niepożądanych.

#### 4.3.2. Geneza cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

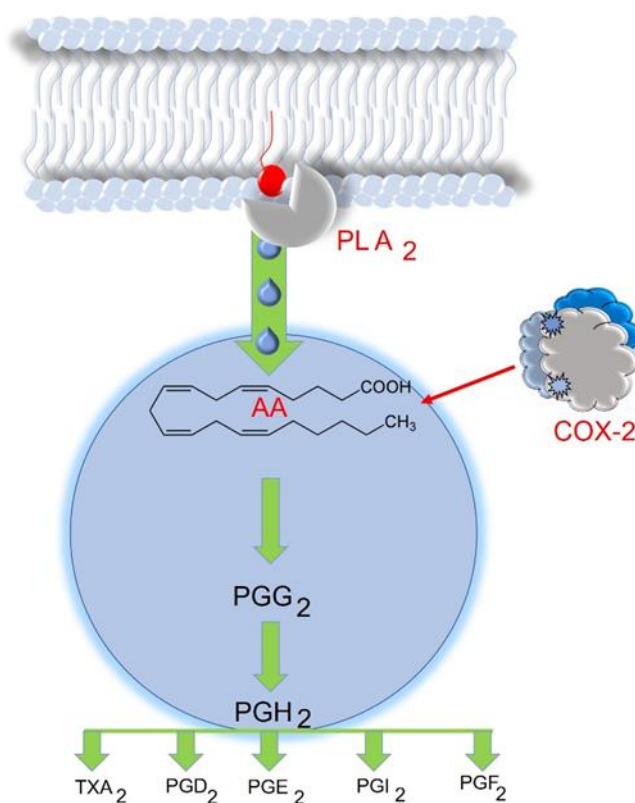
##### 4.3.2.1. Glutaminian

Glutaminian (Glu, kwas glutaminowy) jest głównym neurotransmiterem pobudzającym w mózgu ssaków, który wraz z hamującym kwasem gamma-amino-masłowym (GABA) odpowiada za utrzymanie prawidłowej homeostazy czynnościowej mózgu (Kugaya i Sanacora, 2005). Dysregulację neurotransmisji Glu obserwuje się m.in. w depresji, lęku czy w zaburzeniach funkcji kognitywnych (Kugaya i Sanacora, 2005; Sanacora i wsp., 2003; Fatemi i wsp., 2005). Rozmieszczenie neuronów, dróg oraz zakończeń glutamatergicznych w mózgu jest bardzo dobrze poznane i opisane. Glu jest głównym neuroprzekaźnikiem neuronów piramidowych kory nowej, skąd tworzy projekcje do najistotniejszych struktur mózgu (jak prążkowie, ciało migdałowate, wzgórze) oraz do rdzenia kręgowego. W samej korze mózgowej neurony Glu stanowią 50% wszystkich komórek nerwowych (Conti i wsp., 1987). Aksony neuronów Glu tworzą charakterystyczną „trójkątną” pętlę hipokampalną: kora śródwęczowa/neurony ziarniste zawoju zębatego/komórki piramidowe pola CA3 i neurony piramidowe pola CA1 hipokampa (Johnson i Burkhalter, 1992). Na glutaminian i receptory dla Glu zwrócono uwagę pod koniec XX wieku, gdy została zaproponowana glutaminianergiczna hipoteza depresji (Skolnick, 1999). Od tego czasu, laboratoria na świecie prześcigają się w badaniach nad układem Glu, oraz poszukiwaniem nowych ligandów receptorów Glu o

potencjale przeciwdepresyjnym, przeciwlękowym czy przeciwpowrotkowym. Receptory Glu dzieli się na jonotropowe (iGlu, z ang.: *ionotropic Glu receptors*) oraz metabotropowe (mGluR, z ang.: *metabotropic Glu receptors*) (Nakanishi, 1992). Ligandem receptorów iGlu stosowanym w klinice jest ketamina, antagonistą receptorów NMDA, która wykazuje szybki efekt przeciwdepresyjny, utrzymujący się przez kilka dni (Berman i wsp., 2000). Niestety posiada ona również istotne skutki uboczne takie jak obserwowane efekty psychotyczne czy nasenne (Blier i wsp., 2012). Nadzieje na znalezienie tzw. „złotego środka” a więc substancji o potencjale przeciwdepresyjnym, pozbawionym działań ubocznych wiąże się z ligandami receptorów mGlu (Pałucha i wsp., 2005; Pałucha-Poniewiera i wsp., 2010; Pałucha-Poniewiera i wsp., 2014), które badam od kilkunastu lat. Do dnia dzisiejszego sklonowano 8 typów receptorów mGlu, które podzielono na III rodziny; na podstawie homologii sekwencji, profilu farmakologicznego oraz rodzaju szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego (Pin i Duvoisin, 1995). Do **grupy** (rodziny) **I** należą receptory mGlu1 i **mGlu5**; do grupy II należą receptory mGlu2 i mGlu3; do grupy III należą receptory mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8 (Conn i Pin, 1997). Receptory grupy I zlokalizowane są głównie postsynaptycznie, zaś grupy II i III presynaptycznie (Shigemoto i wsp., 1997). Aktywacja receptorów grupy I związana jest ze szlakiem aktywacji **fosfolipazy C (PLC)**, zaś aktywacja receptorów grupy II i III związana jest ze szlakiem cyklicznej adenylanowej i cAMP (Conn i Pin, 1997). Po pobudzeniu białka receptorowego, poprzez białko Gq, następuje przekazanie sygnału na PLC. PLC katalizuje reakcję hydrolizy fosfatydylo-inozytolo(4,5)bifosforanu, powstają wtórne przekaźniki: IP3 (trifosfoinozytol) oraz DAG (diacyloglicerol) (Conn i Pin, 1997). Uwolniony z cytozolu IP3, łączy się z receptorem na powierzchni siateczki śródplazmatycznej, dzięki czemu dochodzi do uwolnienia  $Ca^{2+}$  z magazynów wewnątrzkomórkowych (Conn i Pin, 1997). Powyższy mechanizm opisałam, gdyż na błonę komórkową swoje działanie wywiera cyklooksygenaza 2 (COX-2), która lokalizuje się m.in. w siateczce śródplazmatycznej i jest wrażliwa na komórkowy poziom  $Ca^{2+}$  (Stachowicz, 2021; (7); Ogata i wsp., 2006), o czym bardziej szczegółowo napiszę w dalszej części autoreferatu. Aktywacja receptorów mGlu grupy I nasila przewodnictwo pobudzające, między innymi poprzez aktywację receptora NMDA i wzrost uwalniania Glu (Benquet i wsp., 2002). Poszukując substancji o potencjale przeciwdepresyjnym, nadzieje wiąże się ze związkami blokującymi receptor NMDA.

## 4.3.2.2. Cyklooksyzgenaza-2 (COX-2)

Jednym z głównych komponentów budulcowych tkanki nerwowej są wielonienasycone kwasy tłuszczowe typu omega-6 ( $\omega$ -6) oraz  $\omega$ -3 (Watson i Preedy, 2019). Głównym kwasem tłuszczowym szlaku  $\omega$ -6 jest kwas arachidonowy (ang.: *Arachidonic acid*, AA), który uwalniany jest z fosfolipidów błonowych pod wpływem fosfolipazy A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Szlak  $\omega$ -6 zwany jest szlakiem stanu zapalnego, lub szlakiem cytokin pro-zapalnych. Uwolniony z błon komórkowych AA jest metabolizowany do prostanoidów (PG) pod wpływem syntazy cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS), zwanej cyklooksyzgenazą (Kudalkar i wsp., 2015; (7)). Schemat przemian AA obrazuje Rycina 1.



**Rycina 1.** Schemat przedstawiający kaskadę przemian kwasu arachidonowego (AA) pod wpływem PLA<sub>2</sub>/COX-2. AA jest uwalniany z fosfolipidów błonowych pod wpływem działania PLA<sub>2</sub>, a następnie podlega przemianom do prostanoidów (PG) pod wpływem działania cyklooksyzgenazy 2 (COX-2). Rycina opracowanie własne.

Cyklooksyzgenaza występuje w dwóch izoformach COX-1 i COX-2; różni się również ich wspólny wariant złożenia: COX-3. Obydwie izoformy tj. COX-1 i COX-2 wykazują około 60% podobieństwo budowy (sekwencji aminokwasów), różni je jedynie dodatkowa sekwencja aminokwasów tworząca tzw. „kieszę” w izoformie COX-2 (Kudalkar i wsp., 2015; (7)).

Cyklooksygenaza jest podstawowym enzymem w procesie syntezy prostanoidów. Posiada ona dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy i peroksydazy. W pierwszym etapie przemian AA dzięki komponentowi cyklooksygenazowej, dochodzi do cyklizacji AA, w wyniku czego powstaje labilny cykliczny nadtlenek prostaglandyny G<sub>2</sub> (PG<sub>2</sub>). W drugim etapie przemian AA, dzięki aktywności peroksydazowej PGHS dochodzi do redukcji cząsteczki PGG<sub>2</sub> do prostaglandyny H (PGH<sub>2</sub>) (Kudalkar i wsp., 2015; (7)). Szczegółowy opis budowy i funkcji oraz mechanizmów w których uczestniczy cyklooksygenaza opisano w publikacji nr (7). Poziom przemian AA odpowiada za następczą kaskadę zmian komórkowych z wytworzeniem PG oraz wpływa na metabolizm Glu (Stachowicz, 2021; (7)). Zwiększone uwalnianie AA z błon komórkowych oraz zwiększony poziom Glu są obserwowane m.in. w stresie oraz w depresji. Równocześnie, w tej samej błonie komórkowej zakotwiczone są receptory odpowiadające za regulację poziomu Glu, a więc omawiane w osiągnięciu naukowym receptory mGlu. Badania retrospektywne prowadzone na Duńskiej populacji 3.5 mln ludzi hospitalizowanych przez ostatnie 24 lata z powodu infekcji, wykazały korelację pomiędzy infekcją a późniejszym rozwojem depresji. Ryzyko depresji u osób hospitalizowanych wynosiło około 62%. Równocześnie zaobserwowano, iż odsetek chorych był statystycznie znacznie obniżony, jeśli wdrożono leczenie inhibitorami cyklooksygenazy (COX)/COX-2 (Müller, 2019). W licznych badaniach podstawowych oraz klinicznych wykazano, iż COX-2 jest bardzo ważnym czynnikiem regulującym zdolności kognitywne (Institoris i wsp., 2007; Linda i wsp., 2008; (1); (3); Stachowicz, 2021). W badaniach na poziomie komórkowym wykazano, iż PLA<sub>2</sub> może być ważnym czynnikiem plastyczności synaptycznej (Bernard i wsp., 1994). Równocześnie Stark i Bazan (2011) udokumentowali występowanie zależności: NMDA/COX-2; oraz wpływ poziomu substratów szlaku AA na receptor NMDA.

Powyższe doniesienia naukowe, jak i moje wieloletnie badania nad depresją i receptorami mGlu, skłoniły mnie do postawienia hipotezy, iż cyklooksygenaza-2 (COX-2) może modulować efekty przeciwdepresyjne obserwowane po zastosowaniu ligandów metabotropowych receptorów glutaminianergicznych (mGluR). Swoje badania rozpoczęłam od I grupy receptorów mGlu, ze względu na ich potencjał przeciwdepresyjny oraz udokumentowany wpływ na zdolności kognitywne (Niswender i Conn, 2010). W badaniach spodziewałam się nie tylko zaobserwować wpływ interakcji omawianych ścieżek sygnalizacyjnych na zachowania depresyjne, ale również na zdolności kognitywne. Istotą moich badań było stwierdzenie czy obydwie ścieżki sygnalizacyjne aktywowane są niezależnie w depresji, czy dochodzi jednak do interakcji. Jeżeli postawiona przeze mnie hipoteza interakcji

mGluR5/COX-2 w depresji okazałaby się prawdą, powinnam uzyskać nie tylko zmianę parametrów depresyjnych, ale również zmianę na poziomie kognitywnym. Jest to o tyle ważne, iż zarówno LPD jak i ketamina oraz badane szeroko na świecie ligandy mGluR mogą wpływać negatywnie na zdolności kognitywne (Sayyah i wsp., 2016; Pennybaker i wsp., 2017). Odkrycie więc nowych ścieżek sygnalizacyjnych na poziomie których ingerencja farmakologiczna byłaby efektywna w leczeniu depresji, równocześnie nie ingerując, lub wręcz poprawiając zdolności kognitywne, wydaje się szczególnie ważna. Moje badania, które stanowią podstawę osiągnięcia naukowego skupiły 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.

Wyniki moich badań zaowocowały powstaniem cyklu prac naukowych dotyczących wpływu COX-2 na efekty przeciwdepresyjne i kognitywne liganda mGluR grupy I (związku MTEP). W badaniach zastosowano imipraminę jako związek referencyjny. W dalszej części autoreferatu prace te będą cytowane i omawiane zgodnie z kolejnością ujętą w Tabeli 1. W celu uzyskania transparentności i czytelności publikacje naukowe będące podstawą osiągnięcia naukowego są numerowane zgodnie z kolejnością załączenia ich w Tabeli 1, nie jako cytacja, ale jako odpowiedni numer w nawiasie okrągłym z zastosowaniem pogrubionej czcionki.

### 4.3.3. Omówienie najważniejszych wyników cyklu prac osiągnięcia naukowego

#### 4.3.3.1. Poszukiwanie interakcji pomiędzy metabotropowymi receptorami glutamatergicznymi grupy I (mGluR5) a cyklooksygenazą-2 (COX-2) w depresji

W pierwszej części moich badań skupiałam się na poszukiwaniu interakcji po zastosowaniu liganda I grupy mGluR, związku MTEP a COX-2 w modelowaniu zachowań u myszy. MTEP jako substancja narzędziowa jest mi dobrze znana, ze względu na fakt wieloletnich badań z jego zastosowaniem w kontekście lęku (praca doktorska) oraz w kontekście depresji. MTEP (3-[(2-metylo-1,3-thiazolo-4-ylo)etynylo]-pirydyna), jest selektywnym antagonistą oraz negatywnym allosterycznym modulatorem receptora mGlu5 (Cosford i wsp., 2003; Niswender i Conn, 2010). Związek ten wykazuje potencjalne działanie przeciwdepresyjne w wielu modelach eksperymentalnych zarówno u myszy: test zawieszenia za ogon, test Porsolta; jak i u szczurów: model usunięcia opuszek węchowych (Pałucha i wsp., 2005; Niswender i Conn, 2010; Pałucha-Poniewiera i wsp., 2014). Równocześnie, wykazano wpływ MTEP-u na zdolności kognitywne (Handford i wsp., 2014; Knackstedt i Schwendt, 2016; Gravius i wsp., 2008). W zależności od zastosowanego modelu eksperymentalnego, zakres stosowanych dawek MTEP-u to 1-10 mg/kg (Belozertseva i wsp., 2007; Pałucha i wsp., 2005; Niswender i Conn, 2010). Wykazano, iż MTEP okupuje 50% receptorów mGlu5 w mózgu gryzoni po 1 godzinie od podania, a jego biologiczny półokres trwania wynosi poniżej 2 godzin (Busse i wsp., 2004; Linderman i wsp., 2011). W moich badaniach nad potencjalnymi efektami przeciwlękowymi MTEP-u (praca doktorska) wykazałam, iż wpływa on na uwalnianie serotoniny (5-HT) do przestrzeni komórkowej; efekt ten jest dawko-zależny (Stachowicz i wsp., 2007). Prowadzone przeze mnie badania zostały nagrodzone **stypendium L'Oreal dla kobiet i Nauki** (2008 rok) oraz **nagrodą Dyrektora Instytutu za wyróżniającą się pracę oryginalną** opublikowaną w roku 2007 (Stachowicz i wsp., 2007). Odkrycie regulacji 5-HT przez MTEP w lęku, zostało później potwierdzone w depresji (Pałucha-Poniewiera i wsp., 2014). Powyższe, badania skłoniły mnie do kontynuowania badań nad udziałem receptora mGlu5 w etiologii schorzeń psychicznych, a szczególnie zdefiniowania mechanizmów jego modulacji, w tym określenia roli COX-2 w etiologii depresji.

Wyniki badań opisane i diskutowane w pracy nr (1) wskazują, nasilenie potencjalnego efektu przeciwdepresyjnego MTEP-u w dawce 1 mg/kg podawanego drogą dootrzewnową,

zarówno przez 7 jak i 14 dni, jeśli MTEP był podawany łącznie z inhibitorem COX-2, związkiem NS398 w dawce 3 mg/kg. Efektu nie obserwowano jeśli związki były podawane jednorazowo. Nasilenie potencjalnych efektów przeciwdepresyjnych badanych związków wykazałam zarówno w teście Porsolta (z ang.: *Porsolt test*, PT) jak i w teście zawieszenia za ogon (z ang.: *tail suspension test*, TST), a więc w testach szeroko stosowanych w laboratoriach naukowych na świecie do badań przesiewowych potencjalnych LPD. Co jest istotne nie zaobserwowałam wpływu badanych związków na aktywność lokomotoryczną myszy (z ang.: *locomotor activity*, LA). Jest to o tyle istotne, iż zmieniona aktywność lokomotoryczna myszy wpływa na interpretację wyników uzyskanych w testach PT oraz TST, symulując efekt przeciwdepresyjny lub maskując go. Stąd brak zmian w teście LA, pozwala na interpretację wyników uzyskanych przez nas w testach: PT i TST jako swoistych. Biorąc pod uwagę obserwowane nasilenie potencjalnego efektu przeciwdepresyjnego po łącznym podaniu obydwu substancji, możemy wnioskować, iż związki te działają poprzez podobny lub wspólny mechanizm, pozwalający na sumowanie się ich efektów.

Ponieważ depresji często towarzyszy lęk oraz zaburzenia interakcji socjalnych (Eysenck i Fajkowska, 2017) w kolejnych testach sprawdziłam powyższe parametry. MTEP (1 mg/kg) podany jednorazowo obniżał lęk myszy w teście hipertermii wywołanej stresem (z ang.: *stress induced hyperthermia*, SIH). Podanie inhibitora COX-2, związku NS398 nie wpływało na obserwowane zmiany zachowania myszy. Jednakże chroniczne podanie MTEP-u wykazywało tendencję do wzrostu parametru SIH co zostało zinterpretowane jako zaangażowanie mechanizmów rozwinięcia tolerancji na lek, parametr który był statystycznie znamienne obniżany przez związek NS398. Ponadto nie wykazałam wpływu łącznych podań MTEP (1 mg/kg) oraz NS398 (3 mg/kg) na interakcje socjalne myszy (z ang.: *three chamber sociability test*, SI) (1).

Aby zweryfikować hipotezę czy związki podawane przeze mnie myszom w celach uzyskania efektów przeciwdepresyjnych, równocześnie nie wykazują efektów ubocznych upośledzających pamięć, wykonałam serię testów weryfikujących powyższą hipotezę. Wyniki badań opisane i dyskutowane w pracy nr (1) wskazują, brak negatywnego wpływu chronicznych łącznych podań MTEP-u (1, 3, 6 mg/kg) z NS398 (3 mg/kg) podawanego przez 7 oraz 14 dni na proces uczenia się myszy w labiryncie Barnes'a. Labirynt Barnes'a jest okrągłą platformą stojąca 113 cm nad podłogą, posiadającą liczne puste otwory na obwodzie oraz jeden otwór prowadzący do bezpiecznego schronienia. Jest on szeroko stosowanym testem na świecie służącym do oceny zdolności kognitywnych gryzoni (zarówno szczurów jak i myszy) (Fowler

i wsp., 2013; O'Leary i Brown, 2012). Labirynt Barnes'a jest odpowiednikiem labiryntu wodnego Morrisa, jednak jest mniej stresującym dla zwierząt, co wykazano badając poziom kortykosteronu w surowicy zwierząt poddanych procesowi uczenia się w labiryncie Morrisa i w labiryncie Barnes'a (Harrison i wsp., 2009). Fakt ten był decydującym dla mnie przy wyborze metod badawczych. Parametry pamięci długotrwałej analizuje się na podstawie codziennej obserwacji czasu jaki jest potrzebny myszy w celu znalezienia drogi ucieczki do bezpiecznego schronienia oraz ilości popełnianych w tym czasie błędów. Analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy badanymi grupami w trakcie uczenia się poprzez kolejne dni testu. Pomimo braku różnic w nabywaniu, a więc procesu angażującego pamięć długotrwałą, zaobserwowałam istotny wpływ inhibicji COX-2 na pamięć przestrzenną myszy traktowanych chronicznie związkiem MTEP. Pamięć przestrzenną (zależną od hipokampa) analizuje się w omawianym teście, poprzez ocenę strategii jaką mysz przyjmuje w trakcie szukania drogi ucieczki. Mysz może poszukiwać drogi ucieczki na trzy sposoby: poprzez przypadkowe zaglądnienie do dziur biegając chaotycznie po labiryncie; poprzez zastosowanie strategii zaglądnienia do kolejnych dziur mijanych po okręgu; lub poprzez bezpośrednią ukierunkowaną ucieczkę po linii prostej do schronienia. Jednakże ten ostatni sposób ucieczki wymaga zaangażowania pamięci przestrzennej (Fowler i wsp., 2013; O'Leary i Brown, 2012). Związek NS398 (3 mg/kg) podawany codziennie przez 7 dni poprawiał pamięć przestrzenną myszy traktowanych chronicznie MTEP-em w dawce 3 mg/kg oraz obniżał ją jeśli myszy otrzymywały chronicznie MTEP w dawkach 1 mg/kg oraz 6 mg/kg (gdy test przeprowadzono 24h po podaniach **(1)**) oraz poprawiał badany parametr jeśli myszy poddane były uczeniu przestrzennemu w czasie aktywnego okupowania receptora mGluR5 przez MTEP, a więc po 1h od podania **(6)**. Uzyskane przeze mnie wyniki na tym etapie sugerują, iż na obserwowane parametry behawioralne mogą mieć wpływ zarówno poziom glutaminianu, jak i inne układy neurotransmisyjne np. 5-HT oraz poziom substratów dostępnych na ścieżce COX-2. Powyższa interpretacja wyników została opisana w publikacji nr **(1)**. Ze względu na fakt, iż zaobserwowałam najsilniejszą interakcję pomiędzy NS398 a MTEP-em podanym w dawce 1 mg/kg wpływającą na zdolności kognitywne myszy, ponadto sugerując się naszymi wcześniejszymi wynikami pokazującymi wpływ dawek MTEP-u na pozakomórkowy poziom serotoniny (5-HT) (Stachowicz i wsp., 2007), do dalszej analizy wybrana została dawka 1 mg/kg. Za wyborem tej dawki przemawiały również dane literaturowe, wskazujące na przeciwdepresyjny potencjał w modelu usunięcia opuszek węchowych u szczurów (Pałucha i wsp., 2005). Ponadto MTEP, okazał się doskonałym narzędziem do odkrywania mechanizmów regulujących aktywność i efektywność receptora mGlu5 w modelach mysich w wyłonionej



dawce (Pałucha-Poniewiera i wsp., 2014). Kontynuując badania, zastosowałam MTEP w dawce 1 mg/kg do uzupełnienia wiedzy na temat wpływu COX-2 na parametry pamięci zmodyfikowanej poprzez chroniczne podania liganda mGluR5, zaprojektowałam zmodyfikowany test rota-rod. Test ten został zmodyfikowany przeze mnie w ten sposób, aby zbadać pamięć motoryczną myszy w tych samych punktach czasowych które sprawdzałam w Labiryncie Barnes'a, a więc po 7-miu i 14-tu dniach podań badanych związków. W teście zmodyfikowanym rota-rod wykazałam brak wpływu podań samego NS398 na parametry pamięci motorycznej, odwracał on jednak niekorzystny wpływ podań MTEP-u w dawce 1 mg/kg w sposób znamiennej statystycznie.

Aby potwierdzić rolę COX-2 w potencjalnych przeciwdepresyjnych efektach MTEP-u, należy wykluczyć udział innych izoenzymów COX w obserwowanych zmianach. W celu weryfikacji zastosowałam nieselektywnego liganda COX, indometacynę - publikacja nr (2). MTEP podany chronicznie przez 7 dni łącznie z indometacyną nie wykazał potencjalnego działania przeciwdepresyjnego ani w teście PT z zastosowaniem myszy CD-1, ani w teście TST z zastosowaniem myszy C57Bl/6J (2). Powyższe badania potwierdzają udział COX-2 w potencjalnych przeciwdepresyjnych efektach mediowanych przez MTEP.

### **Podsumowując pierwszą część osiągnięcia naukowego, wykazałam:**

1. interakcję mGluR/COX-2 wpływającą na potencjalne zachowania depresyjne oraz procesy kognitywne u myszy. Publikacja (1).
  - 1.1. Wykazałam nasilenie potencjalnych efektów przeciwdepresyjnych MTEP-u po podaniach łącznych z NS398 w testach PT i TST.
  - 1.2. Wykazałam, iż hamowanie COX-2 zmienia zdolności kognitywne myszy po zastosowaniu MTEPu w testach labiryntu Barnes'a i w zmodyfikowanym teście rota-rod.
  - 1.3. Wykazałam możliwy wpływ COX-2 na efekt rozwinięcia tolerancji u myszy na stres po podaniach MTEP-u.
  - 1.4. Wykazałam brak wpływu COX-2 na zachowania socjalne myszy traktowanych ligandem mGluR grupy I, związkiem MTEP.
2. Obserwowane efekty NS398 na przeciwdepresyjne własności MTEP-u wydają się być **specyficzne**, gdyż nie wykazano takich samych zmian po zastosowaniu nieselektywnego inhibitora COX, indometacyny. Publikacja (2).

#### 4.3.3.2. Poszukiwanie interakcji pomiędzy znanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) - imipraminą - a COX-2

W drugiej części moich badań skupiałam się na sprawdzeniu czy związek referencyjny imipramina, będzie wykazywać podobne działanie jak MTEP po podaniach łącznych z inhibitorem COX-2. Imipramina została zaklasyfikowana do badań jako związek referencyjny ze względu na jej mechanizm działania. Na podstawie dostępnej światowej literatury należy stwierdzić, iż przeciwdepresyjny mechanizm działania imipraminy związany jest ze zwiększeniem poziomu 5-HT i NA w przestrzeni synaptycznej oraz cytozolowej frakcji fosfolipazy A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>), i obrotu kwasu arachidonowego (z ang.: *arachidonic acid*, AA) (Lee i wsp., 2010; Bergstrom and Kellar, 1979). PLA<sub>2</sub> hydrolizuje fosfolipidy błonowe, uwalniając AA – substrat służący do produkcji prostanoidów (patrz wprowadzenie). Równocześnie, badania prowadzone w naszym Zakładzie (Zakład Neurobiologii, IF PAN) opublikowane w roku 2002, wykazały wpływ imipraminy na poziom receptora mGluR5 w mózgu gryzoni (Śmiałowska i wsp., 2002). Biorąc pod uwagę, iż imipramina została zastosowana w moich badaniach jako związek referencyjny, priorytetem było potwierdzenie wpływu imipraminy na mózgowy poziom receptora mGlu5, tym bardziej, iż jedyne dostępne dane literaturowe na ten temat wykonano na szczurach (Śmiałowska i wsp., 2002). W pracy nr (4) potwierdziłam, iż imipramina podawana chronicznie w dawce 10 mg/kg powoduje **wzrost poziomu receptora mGlu5**, który zaobserwowałam najpierw w korze przedczołowej (po 7 dniach podań), kolejno w hipokampie u myszy (po 14 dniach podań). Badania oznaczania poziomu białka wykonano stosując technikę Western blot (4). Obserwowany wzrost poziomu białka receptora mGluR5 w hipokampie, koreluje czasowo z obserwowaniem pierwszych efektów przeciwdepresyjnych stosowanej dawki imipraminy, co pozwala sądzić, iż efekt ten może być związany ze zmianami behawioralnymi. Wzrostowi poziomu białka receptora mGlu5 w korze przedczołowej towarzyszył wzrost ekspresji genu *Grm5*; podobnego efektu nie zaobserwowałam w hipokampie. Ekspresja genów *Grm5* została oznaczona z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (z ang. *Polymerase Chain Reaction*, PCR). Odkrycie omówionej czasowo-zależnej regulacji poziomu receptora mGlu5 najpierw w korze przedczołowej, kolejno w hipokampie, wydaje się być ważne w świetle kolejnych moich badań dotyczącymi zmian kognitywnych, co zostanie opisane w dalszej części autoreferatu. Równocześnie z omówionymi zmianami w poziomie białka oraz ekspresji genu dla receptora mGlu5 po zastosowaniu imipraminy,

zaobserwowałam **obniżenie ekspresji genu COX-2** w korze przedczołowej po 7-dniowych iniekcjach imipraminy. Powyższe obserwacje potwierdziły słuszność wyboru imipraminy jako związku referencyjnego do prowadzonych przeze mnie badań nad poszukiwaniem interakcji pomiędzy COX-2 a receptorem mGlu5 z zastosowaniem MTEP-u. Kontynuując badania powieliłam schemat eksperymentalny z badań opisanych w części pierwszej (praca nr **(1)** i **(2)**). Wykazałam (praca nr **(3)**), iż imipramina podana chronicznie w dawce 10 mg/kg nie zaburza uczenia się myszy w labiryncie Barnes'a. Równocześnie, podania inhibitora COX-2, związku NS398 (3 mg/kg) nie wpływały na zmianę parametrów obserwowanych po podaniach imipraminy. Jednakże, imipramina podawana chronicznie przez 7 dni w dawce 20 mg/kg powodowała statystycznie istotne zaburzenia pamięci długotrwałej u myszy. Efekt był odwracany, jeżeli łącznie z imipraminą podawano NS398. Jest to niezwykle ważne odkrycie, w świetle poszukiwania nowych leków LPD pozbawionych ubocznych efektów kognitywnych. Podobnie jak w badaniach z zastosowaniem związku MTEP, modulacja zdolności kognitywnych myszy przez NS398 okazała się zależna od dawki imipraminy. Ponieważ, dawka 10 mg/kg imipraminy okazała się być bardziej wrażliwa na modulację przez związek NS398 w kontekście pamięci przestrzennej (zależnej od hipokampa), do dalszych badań wybrałam tę dawkę. Z zastosowaniem zmodyfikowanego testu rota-rod wykazałam, iż NS398 odwracał negatywne efekty chronicznych podań imipraminy w dawce 10 mg/kg na pamięć motoryczną myszy. Biorąc pod uwagę opisany w literaturze mechanizm przeciwdepresyjnego działania imipraminy, zależny od cPLA<sub>2</sub> (Lee i wsp., 2010), można sugerować, iż obserwowane przeze mnie zmiany parametrów kognitywnych opisane w osiągnięciu naukowym, związane są z wpływem odkrytej interakcji mGluR5/COX-2 na cPLA<sub>2</sub>. W dalszych badaniach umocniłam powyższą hipotezę. W badaniach elektrofizjologicznych zaobserwowaliśmy długotrwałe osłabienie synaptyczne (z ang.: *long term depression*, LTD) w korze czołowej myszy C57Bl/6J po chronicznych podaniach imipraminy w dawce 10 mg/kg. Efekt ten był odwracany gdy równocześnie z imipraminą podawano NS398. Co ciekawe efektu LTD nie zaobserwowano u myszy CD-1 po chronicznych podaniach imipraminy w dawce 10 mg/kg. Zaobserwowane efekty elektrofizjologiczne są bardzo ważne ze względu na sugerowany mechanizm. Myszy C57Bl/6J posiadają naturalną dysfunkcję genu sPLA<sub>2</sub>, stąd możemy przypuszczać, iż to właśnie cPLA<sub>2</sub> odgrywa wiodącą rolę w obserwowanych przez nas efektach. Hipotezę, zdaje się potwierdzać fakt, zupełnie innej modulacji transmisji glutaminianergicznej obserwowanej z zastosowaniem techniki elektrofizjologicznej u myszy CD-1, po podaniach imipraminy. Równocześnie wykazałam pozytywny wpływ podań NS398 na parametry behawioralne obserwowane w testach PT i TST po podaniach imipraminy (dane nie publikowane); jak

również pozytywny wpływ podań indometacyny (nieselektywnego inhibitora COX) na parametry behawioralne obserwowane w testach PT i TST po podaniach imipraminy (praca nr (2)). Ze względu na fakt, iż MTEP nie wykazał potencjalnego działania przeciwdepresyjnego jeśli był podawany łącznie z indometacyną, w przeciwieństwie do imipraminy, wydaje się iż receptor mGlu5 podlega odmiennej regulacji przez COX-2, jeśli jego działanie jest modulowane bezpośrednio, lub pośrednio, poprzez wpływ na inne neurotransmitery, bądź receptory. Mechanizm odkrytej interakcji zostanie omówiony w kolejnym paragrafie osiągnięcia naukowego.

**Podsumowując drugą część osiągnięcia naukowego, wykazałam że:**

1. chroniczne podania imipraminy powodują **wzrost ekspresji białka receptora mGlu5** w mózgu myszy. Publikacja (4).
2. Odkryłam, iż chroniczne podania imipraminy w dawce 10 mg/kg powodują **obniżenie ekspresji COX-2**.
3. Odkryłam, iż zjawisko LTD obserwowane w korze mózgowej myszy C57Bl/6J po chronicznych podaniach imipraminy, jest odwracane przez chroniczne podania związku NS398; ponadto efektu LTD nie zaobserwowałam u myszy CD-1, co ze względu na wariant genetyczny myszy C57Bl/6J sugeruje udział **cPLA<sub>2</sub>** w obserwowanych efektach. Publikacja (3).
4. Imipramina wykazywała przeciwdepresyjne działanie zarówno po podaniach selektywnego inhibitora COX-2 (związku NS398) jak również po podaniach nieselektywnego inhibitora COX (indometacyny), w przeciwieństwie do MTEP-u – co sugeruje **odmienną regulację receptora mGlu5** w zależności od tego czy receptor ten jest modulowany bezpośrednio przez ligand, czy pośrednio poprzez inne neurotransmitery lub inne mechanizmy receptorowe. Publikacja (2).

#### 4.3.3.3. Badanie mechanizmów przeciwdepresyjnego działania odkrytej interakcji: mGluR/COX-2

W kolejnych pracach wyłonionych przeze mnie jako osiągnięcie naukowe (praca nr (5), (6), (7)), starałam się zgłębić mechanizm obserwowanych zmian behawioralnych oraz molekularnych, świadczących o istnieniu wspólnej ścieżki sygnalizacyjnej z COX-2, odpowiedzialnej za modulację receptora mGlu5. W pierwszej części moich badań nad mechanizmem odkrytej interakcji, skupiłam się na sprawdzeniu czy inne układy neurotransmisyjne biorą udział w obserwowanych efektach behawioralnych po łącznych, chronicznych podaniach MTEP-u z NS398 (praca (5)). W tym celu zastosowałam *p*CPA oraz flumazenil. Flumazenil został zastosowany jako antagonistą receptora benzodiazepinowego GABA<sub>A</sub> (w ostatnich latach nomenklatura: neutralny allosteryczny modulator) (Hood i wsp., 2014) w dawce 10 mg/kg. *p*CPA (para-chlorofenyloalanina) stosowany jest w naszym laboratorium oraz w laboratoriach badawczych na świecie w celu farmakologicznego obniżenia poziomu 5-HT w mózgu (O'Leary i wsp., 2007; Pałucha-Poniewiera i wsp., 2010). Z zastosowaniem *p*CPA przez trzy dni uzyskuje się ponad 70% obniżenie 5-HT w mózgu (Pałucha-Poniewiera i wsp., 2010). Poprzez zastosowanie zarówno flumazenilu, jak i *p*CPA, wykazałam iż MTEP podawany chronicznie z NS398, utracił potencjał przeciwdepresyjny w teście TST u myszy, co świadczy o zaangażowaniu powyższych układów neurotransmisyjnych w obserwowane efekty oraz możliwym zaangażowaniu interneuronów GABA lub 5-HT (praca (5)). Hipoteza o potencjalnym zaangażowaniu interneuronów GABA w obserwowane efekty, została umocniona poprzez odkrycie obniżenia poziomu białka receptora mGlu7 w hipokampie myszy traktowanych NS398 oraz MTEP+NS398 (praca (5)). Receptory mGlu7 należą do III grupy mGluR, zlokalizowane są w mózgu presynaptycznie w centrum synapsy oraz na interneuronach GABA-ergicznym (Somogyi i wsp., 2003). Udział receptora mGlu7 w obserwowanych potencjalnych efektach przeciwdepresyjnych interakcji COX/mGluR potwierdziłam z zastosowaniem allosterycznego agonisty receptora mGlu7, związku AMN082 (N,N'-bis(diphenylmethyl)-1,2-ethanediamine). Podanie zwierzętom traktowanym chronicznie MTEP+NS398 zablokowało przeciwdepresyjny potencjał związku AMN082 w TST. Udział receptora mGlu7 został potwierdzony również z zastosowaniem myszy pozbawionych receptora mGlu7 (z ang.: *mGluR7 knockout*, *KO mGluR7*) oraz z zastosowaniem metod elektrofizjologicznych (praca (5)).

Ponieważ odkrycie obniżenia poziomu białka mGluR7 jako efekt inhibicji COX-2, a równocześnie efekt interakcji mGluR/COX-2 jest zupełnie nowym nieodkrytym dotąd przez żadną grupę badawczą zjawiskiem (praca (5)), a równocześnie receptor mGlu7 jest wskazywany jako bardzo ważny punkt uchwytu farmakoterapii depresji (Niswender i Conn, 2010), postanowiłam kontynuować badania nad zgłębieniem odkrytych mechanizmów (praca nr (6), (7)). Aktywacja receptora mGlu7 wymaga specyficznych warunków, zupełnie odmiennych od tych, które powodują aktywację pozostałych receptorów metabotropowych. Do aktywacji mGluR7 dochodzi w wyniku pojawienia się bardzo wysokiego poziomu Glu w synapsie, który praktycznie „rozlewa” się na obszar pozasynaptyczny (Palazzo i wsp., 2010). Biorąc pod uwagę powyższy fakt, zaplanowałam badania elektrofizjologiczne oraz biochemiczne (HPLC, Western blot) określające rolę transporterów Glu w regulacji synapsy glutamatergicznej po podaniach badanych związków (prace: (6) (7)). Wykazałam, iż zmianom behawioralnym (obserwowanym w szeregu prac włączonych do niniejszego dzieła habilitacyjnego), towarzyszą zmiany na poziomie elektrofizjologicznym i biochemicznym w hipokampie myszy traktowanych MTEP-em i inhibitorem COX-2. Zaburzenia obserwowane na poziomie LTP w hipokampie myszy po podaniach MTEP-u, były odwracane jeśli równocześnie blokowano COX-2 (6). Ponadto stosując technikę Western blot odkryłam, że pomiędzy receptorem mGluR5 a COX-2 dochodzi do wzajemnej regulacji w poziomie hipokampalnych transporterów aminokwasów pobudzających (*Excitatory amino acid transporters*, EAATs): EAAT1 i EAAT3. Transporter EAAT1 (u gryzoni GLAST) zlokalizowany jest w astrocytach, oligodendrocytach mózdzku i hipokampa oraz kory mózgowej (Malik i Willnow, 2019; Arriza i wsp., 1994; Kim i wsp., 2003). EAAT3 (u gryzoni EAAC1) lokalizuje się w obszarze całego mózgu, głównie postsynaptycznie, ale również na ciele neuronów i na dendrytach (Malik i Willnow, 2019; Furuta i wsp., 1997). MTEP podawany myszom przez siedem dni powodował wzrost poziomu białka transportera EAAT3 w hipokampie, efekt ten był znoszony gdy zastosowano inhibicję COX-2 (6). Równocześnie inhibicja COX-2 poprzez zastosowanie związku NS398 przez siedem dni, skutkowała wzrostem poziomu białka transportera EAAT1, efekt był znoszony jeżeli równocześnie podawano MTEP (6). Powyższe dane sugerują, że receptor mGluR5 i COX-2 ulegają wzajemnej modulacji w hipokampie myszy w kontekście transporterów aminokwasów pobudzających. Nie wykazałam zmian w poziomie transportera EAAT2 (u gryzoni GLT-1). Powyższe, badania opisano w publikacji (6). Wykazują one istotne zmiany na poziomie transportu Glu w obszarze hipokampa myszy. Proponowany mechanizm został opisany w publikacjach (6 i 7). Zaproponowałam, iż w trakcie zaburzenia homeostazy synapsy Glu

poprzez ingerencję wywołaną podaniem liganda mGluR5 (związku MTEP) dochodzi do kompensacyjnego wzrostu poziomu transportera EAAT3, zlokalizowanego obok receptora mGluR5 – postsynaptycznie. Zaburzony poziom Glu w synapsie zostaje skompensowany jeżeli równocześnie zastosuje się inhibicję COX-2, która wyrównuje poziom Glu w synapsie poprzez uruchomienie transportera EAAT1 zlokalizowanego w astrocytach, modulując uwalnianie Glu z obszaru presynaptycznego. Poprzez ten mechanizm może równocześnie dochodzić do modulacji metabolizmu Glu (cyklu przemian glutamina/Glu), co w efekcie końcowym skutkuje poprawą parametrów behawioralnych (7). Za tą hipotezą przemawia fakt obniżenia poziomu białka receptora mGluR7 zlokalizowanego presynaptycznie (5). Jednakże potwierdzenie hipotezy przemian glutamina/Glu w astrocytach wymaga dalszych badań. Równocześnie dochodzi do zmian na poziomie receptora NMDA (7).

**Podsumowując trzecią część osiągnięcia naukowego, wykazałam:**

1. współdziałanie układów 5-HT i GABA w efektach behawioralnych obserwowanych po podaniach związków MTEP i NS398. Publikacja (5).
2. obniżenie poziomu białka receptora **mGluR7** po podaniach związków NS398 i MTEP. Udział receptora mGlu7 w obserwowanych zmianach został potwierdzony w badaniach na myszach pozbawionych receptora mGlu7, jak również w badaniach z zastosowaniem selektywnego agonisty mGluR7 - związku AMN082. Publikacja (5).
3. iż zmiany elektrofizjologiczne po podaniach związków MTEP i NS398 są skorelowane ze zmianami w poziomie transporterów aminokwasów pobudzających **EAAT1** i **EAAT3**. Zaproponowałam mechanizm obserwowanych zmian, związany z dystrybucją Glu w synapsie przy udziale transporterów EAAT i cyklu przemian glutamina/Glu. Publikacja (6) i (7).





Uzyskane wyniki składające się na dzieło habilitacyjne, wydają się być bardzo ważne na polu poszukiwania nowych terapii depresji, nie obarczonych skutkami ubocznymi takimi jak zaburzenia kognitywne. Odkryte przeze mnie nowe sposoby modulacji transmisji Glu, niosą nadzieję na przyszłość, iż możliwa będzie synteza związków chemicznych posiadających kilka punktów uchwytu farmakologicznego, co może skutkować poprawą objawów chorobowych nie ingerując negatywnie w inne parametry osobowości/behawioralne.

#### 4.3.4. Bibliografia

- Arriza JL, Fairman WA, Wadiche JI, Murdoch GH, Kavanaugh MP, Amara SG.: Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex. *J. Neurosci.* 1994; 14:5559–5569.
- Benquet P., Gee CE., Gerber U.: Two distinct signaling pathways upregulate NMDA receptor responses via two distinct metabotropic glutamate receptor subtypes. *J. Neurosci.*, 2002; 22:9679-9686.
- Bergstrom DA., Kellar KJ.: Adrenergic and serotonergic receptor binding in rat brain after desmethylimipramine treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979; 209:256-261.
- Berman RM., Cappiello A., Anand A., Oren DA., Heninger GR., Charney DS., Krystal JH.: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psych.*, 2000; 47:351-354.
- Bernard J., Ohayon M., Massicotte G.: Modulation of the AMPA receptor by phospholipase A2: Effect of the antidepressant trimipramine. *Psych. Res.*, 1994; 51:107-114.
- Belozertseva IV., Kos T., Popik P., Danysz W., Bernalov AY.: Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 2007; 172–179.
- Blier P., Zigman D., Blier J.: On the safety and benefits of repeated intravenous injections of ketamine for depression. *Biol. Psych.*, 2012; 72:e11-e12.
- Busse CS., Brodtkin J., Tattersall D., Anderson JJ., Warren N., Tehrani L., Bristow IJ., Varney MA., Cosford ND.: The behavioral profile of the potent and selective mGlu5 receptor antagonist 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine (MTEP) in rodent models of anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29:1971-1979.

- Conn PJ., Pin JP.: Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1997; 37:205-237.
- Conti F., Rustioni A., Petrusz P., Towle AC.: Glutamate-positive neurons in the somatic sensory cortex of rats and monkeys. *J. Neurosci.*, 1987; 7:1887-1901.
- Cosford ND., Tehrani L., Roppe J., Schweiger E., Smith ND., Anderson J., Bristow L., Brodtkin J., Jiang X., McDonald I., Rao S., Washburn M., Varney MA.: 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine: a potent and highly selective metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist with anxiolytic activity. *J. Med. Chem.*, 2003; 46:204-206.
- Delgado PL.: Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry.*, 2000; 61, Suppl 6:7-11.
- Eysenck MW., Fajkowska M.: Anxiety and depression: toward overlapping and distinctive features. *Cognition and Emotion*, 2017; 32:1391-1400.
- Ettman CK., Abdalla SM., Cohen GH., Sampson L., Vivier PM., Galea S.: Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3:e2019686.
- Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E.: GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr. Res.*, 2005; 72:109-122.
- Fekadu A., Wooderson SC., Markopoulo K., Donaldson C., Papadopoulos A., Cleare AJ.: What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J. Affect. Disord.*, 2009; 116:4-11.
- Ferrari AJ., Charlson FJ., Norman RE., Patten SB., Freedman G., Murray CJ., Vos T., Whiteford HA.: Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001547.
- Fowler SW., Walker JM., Klakotakaia D., will MJ., Serfozo P., Simonyi A., Schachtman TR.: Effects of the metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator, CDPBB, on spatial learning in rodents. *Neurobiol. Learn. Memory*, 2013; 99:25-31.

- Furuta A, Martin LJ, Lin C-LG, Dykes-Hoberg M, Rothstein JD.: Cellular and synaptic localization of the neuronal glutamate transporters excitatory amino acid transporter 3 and 4. *Neuroscience* 1997; 81:1031-1042.
- Gravius A., Dekundy A., Nagel J., More M., Pietraszek M., Danysz W.: Investigation on tolerance development to subchronic blockade of mGluR5 in models of learning, anxiety, and levodopa-induced dyskinesia in rats. *J. Neural. Transm.*, 2008; 115:1609-1619.
- Handford CE., Tan S., Lawrence AJ., Kim JH.: The effect of the mGlu5 negative allosteric modulator MTEP and NMDA receptor partial agonist D-cycloserine on Pavlovian conditioned fear. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2014; 17:1521-1532.
- Harrison FE., Hosseini AH., McDonald MP.: Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behav. Brain Res.* 2009; 198:247-251.
- Hashimoto K., Sawa A., Iyo M.: Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psych.* 2007; 62:1310-1316.
- Hood SD., Norman A., Hince DA., Melichar JK., Hulse GK.: Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014; 77:285–294.
- Institoris A., Parkas E., Berczi S., Sule Z., Bari F.: Effects of cyclooxygenase (COX) inhibition on memory impairment and hippocampal damage in the early period of cerebral hypoperfusion in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 574:29-38.
- Johnson RR., Burkhalter A.: Evidence for excitatory amino acid neurotransmitters in the geniculo-cortical pathway and local projections within rat primary visual cortex. *Exp. Brain Res.*, 1992; 89:20-30.
- Kim S-Y, Choi S-Y, Chao W, Volsky DJ.: Transcriptional regulation of human excitatory amino acid transporter 1 (EAAT1): cloning of the EAAT1 promoter and characterization of its basal and inducible activity in human astrocytes. *J. Neurochem.* 2003; 87:1485-1498.
- Knackstedt LA., Schwendt M.: mGlu5 Receptors and Relapse to Cocaine-Seeking: The Role of Receptor Trafficking in Postrelapse Extinction Learning Deficits. *Neural Plast.*, 2016; 9312508.

- Krystal JH., Sancora G., Duman RS.: Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol. Psych.*, 2013; 73:1133-1141.
- Kudalkar S., Rouzera CA., Marnett LJ.: The peroxidase and cyclooxygenase activity of prostaglandin H synthase, *The Royal Society of Chemistry*. Eds: Raven & Dunford. Chapter 11, 2015, 245-271.
- Kugaya A., Sanacora G.: Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr.*, 2005; 10:808-819.
- Lee HJ., Rao SJ., Chang I., Rapoport SI., Kim HW.: Chronic imipramine but not bupropion increases arachidonic acid signaling in rat brain: is this related to “switching” in bipolar disorder? *Mol. Psych.*, 2010; 15:602-614.
- Levine J., Panchalingam K., Rapoport A., Gershon S., McClure RJ., Pettegrew JW.: Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol. Psych.* 2000; 47: 586-593.
- Lim SS., Vos T., Flaxman AD., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., MPH., I wsp.: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380:2224–2260.
- Linda A., Kotilinek MA., Westerman Q., Wang K., Panizzon GP., Lim A., Simonyi I wsp.: Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid- $\beta$ -mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain*, 2008; 131:651-664.
- Lindemann L., Jaeschke G., Michalon A., Vieira E., Honer M., Spooren W., Porter R., Hartung T., Kolczewski S., Buttelmann B., Flament C., Diener C., Fischer C., Gatti S., Prinszen EP., Parrott N., Hoffmann G., Wettstein JG.: MTEP: a novel potent, long-acting, and orally bioavailable metabotropic glutamate receptor 5 inhibitor. *JPET*, 2011; 339:474-486.
- O’Leary OF., Bechtholt AJ., Crowley JJ., Hill TE., Page ME., Lucki I.: Depletion of serotonin and catecholamines block the acute behavioral response to different classes of antidepressant drugs in the mouse tail suspension test. *Psychopharmacology*, 2007; 192:357-371.

- O’Leary TP., Brown RE.: The effects of apparatus design and test procedure on learning and memory performance of C57Bl/6J mice on the Barnes maze. *J. Neurosci. Methods*, 2012; 203:315-324.
- Malik AR, Willnow TE.: Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:5671.
- Müller N.: COX-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders. *Front. Psych.*, 2019; 10:375.
- Nakanishi S.: Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 1992; 258:597-603.
- Niswender CM., Conn PJ.: Metabotropic glutamate receptors: Physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2010; 50:295-322.
- Ogata S., Kubota Y., Satoh S., Ito S., Takeuchi H., Ashizuka M., Shirasuna K.: Ca<sup>2+</sup> stimulates COX-2 expression through calcium-sensing receptor in fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 2006; 351:808-814.
- Orzechowska A., Filip M., Galecki P.: Influence of Pharmacotherapy on Cognitive Functions in Depression: A Review of the Literature. *Med. Sci. Monit.*, 2015; 21:3643–3651.
- Palazzo E., Marabese I., de Novellis V., Rossi F., Maione S.: Metabotropic glutamate receptor 7: from synaptic function to therapeutic implications. *Curr. Neuropharmacol.*, 2010; 14:504-513.
- Pałucha A., Brański P., Szewczyk B., Wierońska JM., Kłak K., Pilc A.: Potential antidepressant-like effect of MTEP, a potent and highly selective mGluR5 antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2005; 81:901-906.
- Pałucha-Poniewiera A., Brański P., Lenda T., Pilc A.: The antidepressant-like action of metabotropic glutamate 7 receptor agonist N,N’-bis(diphenylmethyl)-1,2-ethanediamine (AMN082) is serotonin-dependent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010; 334:1066-1074.
- Pałucha-Poniewiera A., Brański P., Wierońska JM., **Stachowicz K.**, Sławińska A., Pilc A.: The antidepressant-like action of mGlu5 receptor antagonist, MTEP, in the tail suspension test is serotonin dependent. *Psychopharmacology*, 2014; 231:97-107.

- Paul IA., Layer RT., Skolnick P., Nowak G.: Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock or imipramine. *Eur J Pharmacol*, 1993; 247: 305-311.
- Pennybaker SJ., Luckenbaugh DA., Park LT., Marguardt CA., Zarate CA.: Ketamine and Psychosis History: Antidepressant Efficacy and Psychotomimetic Effects Postinfusion. *Biol Psychiatry*. 2017; 82: e35–e36.
- Pin JP., Duvoisin R.: The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*, 1995; 34:1-26.
- Pużyński S.: Depresje i zaburzenia depresyjne. PZWL Warszawa 2009, wyd. V.
- Rang HP., Dale MM., Ritter JM.: Farmakologia kliniczna. Red. Wielosz M. Czelej, Lublin 2001.
- Reddy MS.: Depression: the disorder and the burden. *Ind. J. Psych. Med.* 2010; 32: 1-2.
- Sanacora G., Rothman DL., Mason G., Krystal JH.: Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad. Sci.*, 2003; 1003:292-308.
- Sanacora G., Treccani G., Popoli M.: Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63-77.
- Sayyah M., Eslami K., AlaiShehni S., Kouti L.: Cognitive Function before and during Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Depression or Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry J.* 2016; 2016:5480391.
- Shigemoto R., Kinoshita A., Wada E., Nomura S., Ohishi H., Takada M., Flor PJ., Neki A., Abe T., Nakanishi S., Mizuno N.: Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 1997; 17:7503-7522.
- Skolnick P.: Antidepressants for the new millennium. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 375:31-40.
- Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R: Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29: 23-26.

- Somogyi P., Dalezios Y., Lujan R., Roberts JDB., Watanabe M., Shigemoto R.: High level of mGluR7 in the presynaptic active zones of select populations of GABAergic terminals innervating interneurons in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 2003; 17:2503-2520.
- Stachowicz K.**: Application potential of modulation of cyclooxygenase-2 activity: a cognitive approach. *PHMD* 2021; 10.2478/ahem-2021-0022.
- Stachowicz K.**, Gołombiowska K., Sowa M., Nowak G., Chojnacka-Wójcik E., Pilc A.: Anxiolytic-like action of MTEP expressed in the conflict drinking Vogel test in rats is serotonin dependent. *Neuropharmacology*, 2007, 53:741-748.
- Stark DT., Bazan NG.: Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors differentially modulate neuronal cyclooxygenase-2 function, lipid peroxidation, and neuroprotection. *J. Neurosci.*, 2011; 31:13710-21321.
- Śmiałowska M., Szewczyk B., Brański P., Wierońska J.M., Pałucha A., Bajkowska M., Pilc A.: Effect of chronic imipramine or electroconvulsive shock on the expression of mGluR1a and mGluR5a immunoreactivity in rat brain hippocampus. *Neuropharmacol.*, 2002; 42:1016-1023.
- Watson RR., Preedy VR.: *Omega Fatty Acids in Brain and Neurological Health*. Acad. Press, 2019; 2:1-518.
- Wittchen HU., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jönsson B., Olesen J., Allgulander C., Alonso J., Faravelli C., Fratiglioni L., Jennum P., Lieb R., Maercker A., van Os J., Preisig M., Salvador-Carulla L., Simon R., Steinhausen HC.: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2011; 21:655-79.

## 5. INFORMACJA O WYKAZANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

### 5.1. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA **PRZED** UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

#### 5.1.1. STAŻE ZAGRANICZNE

Brak

#### 5.1.2. KIEROWANIE I UCZESTNICTWO W GRANTACH BADAWCZYCH

**I.** PNRF-103-AI-1/07, Grant Polsko-Norweski, kierownik Prof. dr hab. Andrzej Pilc, Stworzenie platformy akademickiej do odkrywania substancji działających na układy serotonergiczne lub glutaminergiczne jako potencjalnych nowych leków przeciwdepresyjnych lub przeciwłękowych, Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania behawioralne. Celem projektu było zbadanie potencjalnej przeciwłękowej aktywności nowych ligandów receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>7</sub> oraz ligandów receptorów metabotropowych (mGlu).

**II.** KBN nr 4 P05F03517, kierownik Prof. dr hab. Maciej Pawłowski. Tytuł: „Poszukiwanie nowych, nietypowych neuroleptyków w grupie arylo-alkilo-piperazyny z ugrupowaniami o podwyższonej aromatyczności”. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania in vivo.

**III.** KBN nr 3 P05F01223, kierownik dr Andrzej Bojarski. Tytuł: „Ograniczenie swobody konformacyjnej arylo-piperazyn kluczem do sterowania aktywnością wewnętrzną wobec receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>; nowe narzędzia w modelowaniu receptorów”. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania in vivo. Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. *Paluchowska MH, Bugno R, Bojarski AJ, Charakchieva-Minol S, Duszyńska B, Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wójcik E.: Novel, flexible, and conformationally defined analogs of gepirone: synthesis and 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, and D<sub>2</sub> receptor activity. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 1195-1200.*



## 5.1.3. WSPÓŁPRACE NAUKOWE (KRAJOWE I ZAGRANICZNE)

**2003 - do chwili obecnej - wieloletnia współpraca z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (Prof. dr. hab. Marek Król, Prof. dr hab. Franciszek Herold, dr Andrzej Chodkowski).** Współpraca w zakresie badań aktywności wewnętrznej nowo zsyntetyzowanych ligandów receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Wynikiem współpracy są następujące publikacje naukowe:

1. Herold F, Izbicki Ł, Chodkowski A, Dawidowski M, Król M, Kleps J, Turło J, Wolska I, Nowak G, **Stachowicz K**, Dybała M, Siwek A, Nowak M, Pieniazek E, Jarończyk M, Sylte I, Mazurek AP.: Novel 4-aryl-pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> activity: part 2. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4702-4715.
2. Herold F, Chodkowski A, Izbicki Ł, Król M, Kleps J, Turło J, Nowak G, **Stachowicz K**, Dybała M, Siwek A.: Novel 4-aryl-pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> activity, part 1. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 44, 1710-1717.

**2006-2007 współpraca z Prof. dr hab. Krystyną Gołombiowską z Zakładu Farmakologii Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie.** Współpraca w zakresie oznaczania uwalniania serotoniny po podaniach związku o profilu przeciwdepresyjnym: MTEP-u (mikrodializa). Współpraca zaowocowała publikacją naukową stanowiącą skład dorobku mojej pracy doktorskiej:

1. **Stachowicz K**, Gołombiowska K, Sowa M, Nowak G, Chojnacka-Wójcik E, Pilc A.: Anxiolytic-like action of MTEP expressed in the conflict drinking Vogel test in rats is serotonin dependent. *Neuropharmacology*, **2007**, 53,741-748.

**2007-2008 współpraca z Neuroscience Research, Novartis Institutes for BioMedical Research, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Prof. H. Van der Putten, Prof. John F Cryan, Prof. Peter J Flor).** Współpraca w zakresie poszukiwania efektów przeciwlękowych ligandów mGluR. Współpraca zaowocowała publikacją naukową stanowiącą skład dorobku mojej pracy doktorskiej:

1. **Stachowicz K**, Brański P, Kłak K, van der Putten H, Cryan JF, Flor PJ, Pilc A.: Selective activation of metabotropic G-protein-coupled glutamate 7 receptor elicits anxiolytic-like effects in mice by modulating GABAergic neurotransmission. *Behav. Pharmacol.*, **2008**, 19, 597-603.

#### 5.1.4. WYKŁADY NA KRAJOWYCH I MIĘDZYNARODOWYCH KONFERENCJACH I SPOTKANIACH NAUKOWYCH

1. **2008** wygłosiłam wykład prezentujący wyniki nagrodzonej publikacji Pałucha-Poniewiera A, Kłodzińska A, **Stachowicz K**, Tokarski K, Hess G, Schann S, Frauli M, Neuville P, Pilc A.: Peripheral administration of group III receptor agonist ACPT-I exerts potential antipsychotic effects in rodents. Rada naukowa IF PAN. (wykład j. polski)
2. **2006** wygłosiłam wykład pt.: Anxiolytic-like effects of group III mGluR positive modulator (-)-PHCCC and agonist ACPT-I injected to the rat hippocampus ECNP: ECNP Workshop on Neuropharmacology for Young Scientists in Europe, Nice. Lecture awarded. (wykład j. angielski)
3. **2003** prezentacja młodych naukowców na Radzie naukowej IF PAN 2003, prezynter **Stachowicz K**: Paluchowska MH, Mokrosz MJ, Charakchieva-Minol S, Duszyńska B, Kozioł A, Wesołowska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wójcik E., Omówienie nowych związków z powinowactwem do receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub>. (wykład j. polski)
4. **2004** wygłosiłam wykład: „Potencjalne przeciwlękowe działanie ligandów i modulatorów glutaminianergicznych receptorów metabotropowych” Wykład okolicznościowy z okazji 50-lecia IF PAN Kraków, Oblicza krakowskiej neuropsychofarmakologii, aula PAU, Sławkowska 17, 22.09.2004 (wykład j. polski)

#### Wykłady typu „Lab meeting”:

1. **2004** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Potencjalne przeciwlękowe działanie MTEP, nowego antagonisty metabotropowych receptorów glutamatergicznych mGluR5”. (wykład j. polski)

#### 5.1.5. RECENZJE W CZASOPISMACH NAUKOWYCH I POPULARNONAUKOWYCH

Brak

#### 5.1.6. CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

- Roczne członkostwo w Federation of European Neuroscience Societies (FENS) związane z nagrodą ECNP 2006 (partner ECNP)

#### 5.1.7. NAGRODY, WYRÓŻNIENIA, STYPENDIA

**2008** – stypendium doktorskie L’Oreal dla Kobiet i Nauki 2008

**2008** – Foundation for Polish Science – grant konferencyjny 2008

**2008** – Nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN za wyróżniającą się pracę oryginalną opublikowaną w roku 2008: *Pałucha-Poniewiera A, Kłodzińska A, Stachowicz K, Tokarski K, Hess G, Schann S, Frauli M, Neuville P, Pilc A.: Peripheral administration of group III mGlu receptor agonist ACPT-1 exerts potential antipsychotic effects in rodents. Neuropharmacology 2008, 55, 517-524.*

**2007** – Nagroda Dyrektora Instytutu Farmakologii PAN za wyróżniającą się pracę oryginalną opublikowaną w roku 2007: *Stachowicz K, Gołębiowska K, Sowa M, Nowak G, Chojnacka-Wójcik E, Pilc A. Anxiolytic-like action of MTEP expressed in the conflict drinking Vogel test in rats is serotonin dependent. Neuropharmacology 2007, 53, 741-748.*

**2007** – Nagroda ECNP: ECNP Workshop on Neuropharmacology for Young Scientists in Europe, Nice 2007

**2006** – Nagroda ECNP: ECNP Workshop on Neuropharmacology for Young Scientists in Europe, Nice 2006

## 5.2. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA

### 5.2.1. Staże zagraniczne

**2013-2014**    Pozycja postdoc w grupie badawczej Prof. Peter Jeffrey Conn Research Group, Center for Neuroscience Drug Discovery, Vanderbilt University Medical Center, 1215 Light Hall Nashville, TN, USA

Przebywając na rocznym stażu, uczestniczyłam w 2 projektach badawczych, w obrębie których badałam przeciwdepresyjne mechanizmy działania ligandów I i III grupy mGluRs (mGluR5, mGluR4). W trakcie odbywania stażu wygłosiłam wykład pt „(Neuro)inflammation/From immunological imbalance through Glu to depression/Parkinson and neurodegenerative

disorders.” Journal Club Vanderbilt Center Neuroscience Drug Development (VCNDD), sierpień 2013. Ponadto jako członek zespołu Prof. J.P. Conna byłam członkiem zespołu organizacyjnego 2013 Academic Drug Discovery Consortium Conference w Nashville, 9-11.10.2013 zorganizowanej przez Vanderbilt Center for Technology Transfer and Commercialization. Ponadto, uczestniczyłam w półrocznym szkoleniu VCNDD – 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 kliniki.

### 5.2.2. Kierowanie i uczestnictwo w grantach badawczych

**I. 2015-2021 - Grant NCN SONATA 7, UMO-2014/13/D/NZ7/00292, kierownik Katarzyna Stachowicz, tytuł: „Udział cyklooksygenazy w przeciwdepresyjnym działaniu ligandów I grupy mGluR”.** Zakres obowiązków – **kierownik** grantu.

Projekt stanowi podstawę osiągnięcia naukowego składającego się na habilitację. Najważniejszym osiągnięciem projektu było wykazanie, że cyklooksygenaza-2 (COX-2) istotnie uczestniczy w modulowaniu efektów przeciwdepresyjnych regulowanych przez receptor metabotropowy dla glutaminianu (mGluR). Odkryta i udokumentowana przeze mnie interakcja stanowi bardzo ważny i nowy mechanizm regulacyjny, wpływający na zachowania zwierząt, w kontekście depresji i zmian kognitywnych. Kolejnym ważnym odkryciem projektu było wykazanie obniżenia poziomu receptora mGluR7 (grupa III mGluR) w hipokampie myszy traktowanych chronicznie inhibitorem COX-2, związkami NS398. Ponadto efekt utrzymywał się 24 godziny jeśli stosowano łącznie inhibitor COX-2 z MTEP-em (grupa I mGluR). Odkrycie to świadczy o istnieniu wspólnych szlaków sygnalizacyjnych, regulujących „w dół” („downstream”) działanie receptorów mGlu. Odkrycie mechanizmów downregulacji receptora mGluR7 w wyniku inhibicji COX-2 może przyczynić się do kolejnych odkryć, mających na celu poprawę efektywności ligandów mGluR oraz syntezy nowych związków o profilu przeciwdepresyjnym, pozbawionych działań ubocznych (np. obniżone zdolności kognitywne). W trakcie realizacji projektu odkryłam również wpływ inhibicji COX-2 na poziom białka DSCAM w mózgu myszy (kora przedczołowa i hipokamp). To ostatnie białko jest ściśle związane z obserwowanymi zmianami kognitywnymi i wykazuje up-regulację u pacjentów z

Zespołem Downa (praca przeglądowa Stachowicz 2018). W kontekście moich badań odkrycie to jest ważne, gdyż sugeruje współdziałanie w depresji i zmianach kognitywnych nowych ścieżek sygnalizacyjnych, nie branych jak dotąd pod uwagę przy badaniu mechanizmów zaangażowanych przy udziale receptorów mGluR i sygnalizacji COX-2.

Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. **Stachowicz K, Bobula B, Kusek M, Lenda L, Tokarski K.:** Evidence for the interaction of COX-2 with mGluR5 in the regulation of EAAT1 and EAAT3 protein levels in the mouse hippocampus. The influence of oxidative stress mechanisms. *Brain Res.* **2021**, 147660.
2. **Stachowicz K, Misztak P, Pańczyszyn-Trzewik P, Lenda T, Rzeźniczek S, Sowa-Kućma M.:** Upregulation of the mGlu5 receptor and COX-2 protein in the mouse brain after imipramine and NS398, searching for mechanisms of regulation. *Neurochem Int.* **2021**, 150, 105193.
3. **Stachowicz K, Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Marciniak M, Bobula B, Tokarski K.:** Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 2. *Neurosci. Lett.*, **2021**, 741, 135435.
4. **Stachowicz K, Bobula B, Tokarski K.:** NS398, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses memory performance disrupted by imipramine in C57Bl/6J mice. *Brain Res.* **2020**, 1734, 146741.
5. **Stachowicz K.:** Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 1. *Behav. Brain. Res.*, **2019**, 370, 111961.

2 prace przeglądowe:

1. **Stachowicz K.:** Deciphering the mechanisms of regulation of an excitatory synapse via cyclooxygenase-2. A review. *Biochem. Pharmacol.* **2021**, 114729.
2. **Stachowicz K.:** The role of DSCAM in the regulation of synaptic plasticity: possible involvement in neuropsychiatric disorders. *Rev. Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, **2018**, 78, 210-219.

4 prace popularnonaukowe:

1. **Stachowicz K.:** Nieznane oblicze cyklooksygenazy. *Wszechświat*, 122, 7-9, **2021**.
1. **Stachowicz K.:** Uderz w stół a mGluR7 się odezwie – czyli o odkryciu nowego zjawiska przełączania ścieżki sygnalizacyjnej w komórkach hipokampa u myszy, przy udziale cyklooksygenazy-2. *Strona popularnonaukowa IF im. J. Maja PAN Kraków*, **2020/2021**.
2. **Stachowicz K.:** Wpływ mikrobiomu człowieka na umysł. *Wszechświat*, 120, 10-12, **2019**.
3. **Stachowicz K.:** Adhezja w świecie roślin i zwierząt. *Wszechświat*, 120, 4-6, **2019**.

13 doniesień konferencyjnych:

1. **Stachowicz K.**, Bobula B., Kusek A., Tokarski K., Sowa-Kućma M., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Pilc A.: *Chronic co-treatment of NS398 (COX-2 inhibitor) with MTEP changes strategy of mice in Barnes Maze, through membrane resistance variation. Europ. Neuropsychopharmacol. 2019.*
2. Bobula B., Tokarski K., Sowa-Kućma M., Misztak P., Pilc A., **Stachowicz K.**: *Effects of acute mGluR7 PAM on changes in short-time plasticity and mGluR7 levels after chronic treatment with mGluR5 antagonist and COX-2 inhibitor. Eur. Neuropsychopharmacol., 2019.*
3. **Stachowicz K.**, Sowa-Kućma M., Lenda T., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Nowak G., Pilc A.: *NS398 (COX-2 inhibitor) potentiates the antidepressant-like effects of MTEP (mGluR5 antagonist): Involvement of 5-HT system. 13th International Congress of Polish Neuroscience Society, Warszawa, 28–31.08.2017. Acta Neurobiol. Exp., 2017, 77, Suppl. 1, CXVIII-CXIX.*
4. Sowa-Kućma M., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Pilc A., Nowak G., **Stachowicz K.**: *P.2.a.003: NS-398 potentiates the antidepressant-like effect of MTEP in mice: involvement of pro-inflammatory cytokine pathways in the brain. Eur. Neuropsychopharmacol., 2017.*
5. **Stachowicz K.**, Sowa-Kućma M., Lenda T., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Nowak G., Pilc A.: *Changes in serotonin and noradrenaline level in C57Bl/6J mice brain after chronic co-treatment of imipramine with NS398 (COX-2 inhibitor). 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Madrid, Spain, 14–16.12.2017. Abstract Book p. 18–19.*
6. **Stachowicz K.**, Sowa-Kućma M., Pańczyszyn-Trzewik P., Misztak P., Nowak G., Pilc A.: *Chronic co-administration of mGluR5 antagonist (MTEP) with COX-2 inhibitor (NS398) affects DSCAM expression in prefrontal cortex and hippocampus in C57Bl/6J mice. 30th ECNP Congress, Paris, France, 02–05.09.2017. Eur. Neuropsychopharmacol., 2017, 27, Suppl. 4, S771.*
7. Pańczyszyn-Trzewik P., Misztak P., Sowa-Kućma M., Szewczyk B., Nowak G., Pilc A., **Stachowicz K.**: *Co-administration of COX-2 inhibitor NS-398 enhances antidepressant effect of mGluR5 antagonist MTEP in mice. ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe, Nice, France, 09–12.03.2017. Eur. Neuropsychopharmacol., 2017, 27, Suppl. 1, S9-S10.*
8. Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Sowa-Kućma M., Pilc A., Nowak G., **Stachowicz K.**: *Effect of chronic imipramine with NS-398 (COX-2 inhibitor) injection on the level of BDNF in hippocampus and prefrontal cortex of C57Bl/6J mice. 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Madrid, Spain, 14–16.12.2017. Abstract Book p.15.*
9. Bobula B., Hess G., Pańczyszyn-Trzewik P., Misztak P., Sowa-Kućma M., Nowak G., Pilc A., **Stachowicz K.**: *The effects of co - administration MTEP antagonist and NS-398 on synaptic plasticity in the frontal cortex and hippocampus of mice. 30th ECNP Congress, Paris, France, 02–05.09.2017. Eur. Neuropsychopharmacol., 2017, 27, Suppl. 4, S777.*
10. **Stachowicz K.**, Sowa-Kućma M., Lenda T., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Nowak G., Pilc A.: *NS398 (COX-2 inhibitor) potentiates the antidepressant-like effects of MTEP (mGluR5 antagonist): Involvement of 5-HT system. Warszawa Polish Society for Neuroscience, 2017.*
11. Bobula B., Hess G., **Stachowicz K.**, Sowa-Kućma M., Lenda T., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Nowak G., Pilc A.: *Effects of repeated COX-2 inhibitor administration on*

*synaptic transmission and plasticity in mice cortex and hippocampus. 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Madrid 14–16.12.2017. Abstract Book p. 9.*

**12. Stachowicz K., Sowa-Kućma M., Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Szewczyk B., Nowak G., Pilc A.:** Behavioral consequences of chronic co-administration of mGluR5 antagonist (MTEP), and COX-2 inhibitor (NS398). 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 8–10.12.2016 Rome, Italy. Abstracts Book, **2016**, p. 21

**13. Misztak P., Sowa-Kućma M., Pańczyszyn-Trzewik P., Rzeźniczek S., Nowak G., Pilc A., Stachowicz K.:** Synergism between mGluR5 and COX-2 in antidepressant-like action is associated with the alterations in NMDA receptors. 16th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 8–10.12.2016 Rome, Italy. Abstracts Book, **2016**, p. 18

**II. 2018 – do chwili obecnej** Grant PRELUDIUM 2016/23/N/NZ4/01337, kierownik Patrycja Pańczyszyn-Trzewik. Tytuł: „Rola aktywacji nuklearnego czynnika transkrypcyjnego Nrf2 indukowanej podaniami (R,S)- Sulforafanu w regulacji zachowań typu depresyjnego w modelu usunięcia opuszek węchowych u myszy”. Zakres obowiązków – wykonawca, zadanie nr 1. Wynikiem realizacji grantu jest doniesienie konferencyjne:

1. Pańczyszyn-Trzewik P, Sowa-Kućma M, **Stachowicz K**, Misztak P, Nowak G.: P 125. Antidepressant-like effect of (R,S)- Sulforaphane (an activator of Nrf2) in the olfactory bulbectomy model in mice. *Eur. Neuropharmacol.* **2018**, 10.1016/j.euroneuro.2018.11.238.

**III. 2010 – 2014** Grant POIG:01.01.02-12-004/09-00 Depresja- mechanizmy – terapia (DeMeTer), kierownik Prof. dr hab. Krzysztof Wędzony. Organ przyznający fundusze: Fundusze Europejskie – Program Innowacyjna Gospodarka. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania behawioralne.

**IV. NCN 2013/09/B/NZ7/00748** i kierownik dr Andrzej Chodkowski, Synteza i biologiczna aktywność pochodnych pirolidyno-2,5-dionu o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania in vivo. Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. Wróbel MZ, Chodkowski A, Herold F, Marciniak M, Dawidowski M, Siwek A, Starowicz G, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Belka M, Baczek T, Satała G, Bojarski A, Turło J.: Synthesis and biological evaluation of new multi-target 3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with potential antidepressant effect. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 183, 111736.

**V. NCN 2016/23/B/NZ7/02916**, kierownik Prof. Tomasz Bączek, Modelowanie ilościowych zależności stabilność metaboliczna-struktura chemiczna narzędziem usprawniającym

opracowanie potencjalnych kandydatów na nowe leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania in vivo. Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. *Wróbel MZ, Chodkowski A, Herold F, Marciniak M, Dawidowski M, Siwek A, Starowicz G, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Belka M, Bączek T, Satała G, Bojarski A, Turło J.: Synthesis and biological evaluation of new multi-target 3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with potential antidepressant effect. Eur. J. Med. Chem., 2019, 183.*
2. *Ślifirski G, Król M, Kleps J, Podsadni P, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Bojarski A, Koziół AE, Turło J, Herold F.: Synthesis of new 5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT1A receptor ligands. Eur. J. Med. Chem., 2019, 180, 383-397.*

VI. NCN OPUS 6, 2013/11/B/NZ7/01638, kierownik Prof. Franciszek Herold, Synteza pochodnych pirydopirymidyny ligandów o podwójnej wiązalności do 5-HT1AR oraz SERT. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania in vivo. Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. *Ślifirski G, Król M, Kleps J, Podsadni P, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Bojarski A, Koziół AE, Turło J, Herold F.: Synthesis of new 5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT1A receptor ligands. Eur. J. Med. Chem., 2019, 180, 383-397.*
2. *Ślifirski G, Król M, Kleps J, Ulenberg S, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Bojarski A, Koziół AE, Turło J, Herold F.: Synthesis of novel pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT1A receptor ligands. Eur. J. Med. Chem., 2019, 166, 144-158.*

VII. NCN, 2012/06/A/NZ7/00014, kierownik Prof. Andrzej Pilc Trzecia grupa receptorów metabotropowych dla glutaminianu jako punkt działania przyszłych leków antypsychotycznych. Zakres obowiązków – wykonawca, prowadziłam badania behawioralne. Wynikiem realizacji grantu są następujące publikacje naukowe:

1. *Sławińska A, Wierońska JM, **Stachowicz K**, Marciniak M, Lasoń-Tyburkiewicz M, Gruca P, Papp M, Kusek M, Tokarski K, Doller D, Pilc A.: The antipsychotic-like effects of positive allosteric modulators of metabotropic glutamate mGlu4 receptors in rodents. Br. J. Pharmacol., 2013, 169, 1824-1839.*



## 5.2.3. Współprace naukowe (Krajowe i zagraniczne)

**2003 - do chwili obecnej - wieloletnia współpraca z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (Prof. dr. hab. Marek Król, Prof. dr hab. Franciszek Herold, dr Andrzej Chodkowski).** Współpraca w zakresie badań aktywności wewnętrznej nowo zsyntetyzowanych ligandów receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Współpraca zaowocowała 12 publikacjami oraz **nagrodą zespołową III stopnia.**

1. Król M, Ślifirski G, Kleps J, Ulenberg S, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Duszyńska B, Herold F.: *Synthesis of Novel Pyrido[1,2-c]pyrimidine Derivatives with 6-Fluoro-3-(4-piperidynyl)-1,2-benzisoxazole Moiety as Potential SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Ligands.* *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 2329.

2. Ślifirski G, Król M, Kleps J, Ulenberg S, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Bojarski A, Koziół AE, Turło J, Herold F.: *Synthesis of novel pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 166, 144-158.

3. Ślifirski G, Król M, Kleps J, Podsadni P, Belka M, Bączek T, Siwek A, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Bojarski A, Koziół AE, Turło J, Herold F.: *Synthesis of new 5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with rigidized tryptamine moiety as potential SSRI and 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 180, 383-397.

4. Wróbel MZ, Chodkowski A, Herold F, Marciniak M, Dawidowski M, Siwek A, Starowicz G, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Nowak G, Belka M, Bączek T, Satała G, Bojarski AJ, Turło J.: *Synthesis and biological evaluation of new multi-target 3-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives with potential antidepressant effect.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 183, 111736.

5. Gomółka A, Ciesielska A, Wróbel MZ, Chodkowski A, Kleps J, Dawidowski M, Siwek A, Wolak M, **Stachowicz K**, Sławińska A, Nowak G, Satała G, Bojarski AJ, Belka M, Ulenberg S, Bączek T, Skowronek P, Turło J, Herold F. *Novel 4-aryl-pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT(1A) activity. Part 5.* *Eur J Med Chem.*, **2015**, 98, 221-36.

6. Gabrielsen M, Wołosewicz K, Zawadzka A, Kossakowski J, Nowak G, Wolak M, **Stachowicz K**, Siwek A, Ravna AW, Kufareva I, Kozerski L, Bednarek E, Sitkowski J, Bocian W, Abagyan R, Bojarski AJ, Sylte I, Chilmonczyk Z.: *Synthesis, antidepressant evaluation and docking studies of long-chain alkylnitroquipazines as serotonin transporter inhibitors.* *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, 81, 695-706.

7. Wróbel MZ, Chodkowski A, Herold F, Gomółka A, Kleps J, Mazurek AP, Pluciński F, Mazurek A, Nowak G, Siwek A, **Stachowicz K**, Sławińska A, Wolak M, Szewczyk B, Satała G, Bojarski AJ, Turło J.: *Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential antidepressant agents. Part 1.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 63, 484-500.

8. Słowiński T, Stefanowicz J, Dawidowski M, Kleps J, Czuczwar S, Andres-Mach M, Łuszczki JJ, Nowak G, **Stachowicz K**, Szewczyk B, Sławińska A, Mazurek AP, Mazurek A, Pluciński F, Wolska I, Herold F.: *Synthesis and biological investigation of potential atypical antipsychotics with a tropane core. Part 1.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4474-4488.

9. Herold F, Chodkowski A, Izbicki Ł, Turło J, Dawidowski M, Kleps J, Nowak G, **Stachowicz K**, Dybała M, Siwek A, Mazurek AP, Mazurek A, Pluciński F.: *Novel 4-aryl-*

*pyrido[1,2-c]pyrimidines with dual SSRI and 5-HT(1A) activity. part 3. Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 142-149.*

**10.** Opoka W, Sowa-Kućma M, **Stachowicz K**, Ostachowicz B, Szłósarczyk M, Stypuła A, Młyniec K, Maślanka A, Baś B, Lankosz M, Nowak G.: *Early lifetime zinc supplementation protects zinc-deficient diet-induced alterations. Pharmacol. Rep., 2010, 62, 1211-1217.*

**2019/nieformalna - do chwili obecnej/formalna współpraca z dr hab. Anną Tabecką-Lonczyńską** z Zakładu Biotechnologii, Instytutu Biologii i Biotechnologii, Kolegium Nauk Przyrodniczych, Uniwersytetu Rzeszowskiego/WSiZ - Kolegium Medyczne, Katedra Biotechnologii i Biologii Komórki. Współpraca w zakresie badania wpływu podań związków o profilu przeciwdepresyjnym na układ rozrodczy. Współpraca zaowocowała 2 publikacjami naukowymi oraz 1 artykułem popularnonaukowym.

**1.** Tabecka-Lonczynska A, Mytych J, Solek P, Kulpa-Greszta M, Jasiewicz P, Sowa-Kucma M, **Stachowicz K**, Kozirowski M.: *IGF-1 as selected growth factor multi-response to antidepressant-like substances activity in C57BL/6J mouse testis model. Acta Histochem., 2021, 123, 151685.*

**2.** Solek P, Mytych J, Sujkowska E, Grzegorzczak M, Jasiewicz P, Sowa-Kucma M, **Stachowicz K**, Kozirowski M, Tabecka-Lonczynska A.: *Trade-offs between male fertility reduction and selected growth factors or the klotho response in a lipopolysaccharide-dependent mouse model. Toxicol. Res., 2021, 10.1007/s43188-021-00098-x.*

**3.** Tabecka-Lonczynska A, **Stachowicz K**.: *Wybrane aspekty niepłodności u mężczyzn. Wszechświat, 122, 1-3, 59-65, 2021.*

**2018 - do chwili obecnej - współpraca z Prof. dr hab. Krzysztofem Tokarskim i dr Bartoszem Bobulą** z Zakładu Fizjologii Instytutu Farmakologii im. J. Maja PAN w Krakowie. Współpraca w zakresie badań zmian elektrofizjologicznych po podaniach badanych związków o profilu przeciwdepresyjnym. Współpraca zaowocowała publikacjami naukowymi stanowiącymi skład osiągnięcia naukowego:

**1.** **Stachowicz K**, Bobula B, Kusek M, Lenda L, Tokarski K.: *Evidence for the interaction of COX-2 with mGluR5 in the regulation of EAAT1 and EAAT3 protein levels in the mouse hippocampus. The influence of oxidative stress mechanisms. Brain Res. 2021, 147660.*

**2.** **Stachowicz K**, Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Marciniak M, Bobula B, Tokarski K.: *Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 2. Neurosci. Lett., 2021, 741, 135435.*

**3.** **Stachowicz K**, Bobula B, Tokarski K.: *NS398, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses memory performance disrupted by imipramine in C57BL/6J mice. Brain Res. 2020, 1734, 146741.*

**2018 - do chwili obecnej - współpraca z dr Patrycją Pańczyszyn-Trzewik** z Laboratorium Innowacyjnych Badań układów krążenia i oddechowego, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych, Uniwersytet Rzeszowski. Realizacja grantów: NCN SONATA 7, UMO-2014/13/D/NZ7/00292, kierownik Katarzyna Stachowicz; PRELUDIUM 2016/23/N/NZ4/01337, kierownik Patrycja Pańczyszyn-Trzewik. Współpraca w zakresie badań będących przedmiotem ww. grantów.

**2018 - do chwili obecnej - współpraca z dr hab. Magdaleną Sową-Kućmą Prof. UR** z Laboratorium Innowacyjnych Badań układów krążenia i oddechowego, Przyrodniczo-Medyczne Centrum Badań Innowacyjnych, Uniwersytet Rzeszowski. Współpraca zaowocowała publikacjami naukowymi stanowiącymi dorobek dzieła habilitacyjnego.

1. **Stachowicz K, Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Marciniak M, Bobula B, Tokarski K.:** Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 2. *Neurosci. Lett.*, **2021**, 741, 135435.
2. **Stachowicz K, Misztak P, Pańczyszyn-Trzewik P, Lenda T, Rzeźniczek S, Sowa-Kućma M.:** Upregulation of the mGlu5 receptor and COX-2 protein in the mouse brain after imipramine and NS398, searching for mechanisms of regulation. *Neurochem Int.* **2021**, 150, 105193.

#### 5.2.4. Wykłady na krajowych i międzynarodowych konferencjach i spotkaniach naukowych

1. **2021** wygłosiłam wykład monograficznego pt.: "Nieznane oblicze cyklooksygenazy-2. Interakcje z receptorem metabotropowym dla glutaminianu w modelowaniu zachowań u zwierząt" IF im. J. Maja PAN Kraków, 2021. (wykład j. polski)
2. **2013** wygłosiłam wykład typu Journal Club: Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Development, Nashville, TN, USA „(Neuro)inflammation/From immunological imbalance through Glu to depression/Parkinson and neurodegenerative disorders” (wykład j. angielski)
3. **2010** współautor wykładu Wierońska JM., Brański P., **Stachowicz K.**, Pilc A., Metabotropic glutamate receptor as a target for new psychotropic drugs. III Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin 20-22.09.2010. (wykład j. angielski)

**Wykłady typu „Lab meeting”:**

- 2017** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Wpływ chronicznych łącznych podań MTEPu lub imipraminy z NS398 (selektywnym inhibitorem COX-2), na zachowanie myszy C57Bl/6J w labiryncie Barnesa oraz na LTP” (wykład j. polski)
- 2017** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Chroniczne, łączne podania MTEP z NS398 modulują ekspresję DSCAM w korze frontalnej i hipokampie myszy C57Bl/6J” (wykład j. polski)
- 2016** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Jak układ glutaminianergiczny szept z cyklooksyzgenazami”(błąd ortograficzny celowy na potrzeby wykładu) (wykład j. polski)
- 2014** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Zaangażowanie receptora mGlu4 w lęk” (wykład j. polski)
- 2013** Lab meeting Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Development, Nashville, TN, USA, 10.15. 2013 wygłosiłam wykład pt.: „mGluR5 NAM program” (wykład j. angielski)
- 2013** Lab meeting Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Development, Nashville, TN, USA 09.03. 2013 Michael Bubster, Katarzyna Stachowicz byłam współautorem wykładu pt.: „Effect of VU0467154 on hyperlocomotion induced by amphetamine and MK-801 in rats” (wykład j. angielski)
- 2012** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Chroniczne podanie selektywnego COX2 inhibitora nasila efekty przeciwdepresyjne MTEP w modelach zwierzęcych” (wykład j. polski)
- 2011** IF PAN Kraków, wygłosiłam wykład pt.: „Behawioralne efekty przeciwlękowe związane z aktywacją receptora mGlu7”, współautorzy: Wierońska JM., Sławińska A., Pilc A. (wykład j. polski)

#### 5.2.5. Recenzje w czasopismach naukowych i popularnonaukowych

- Recenzowałam publikacje i książki: Wszechświat; Behavioural Pharmacology, Pharmacological Reports, Journal of Pharmacy and Pharmacology
- Jestem członkiem redakcji czasopisma „Wszechświat.”
- Jestem Edytorem gościnnym Frontiers in Pharmacology, wydanie specjalne pt.: “The pharmacotherapy of depression - searching for new mechanisms and drug interactions. Basic and clinical research.” 2021/2022

#### 5.2.6. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

- Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN),
- Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika (PTPK),
- oraz członkiem redakcji pisma przyrodniczego popularnonaukowego „Wszechświat.”

#### 5.2.7. Nagrody, wyróżnienia, stypendia

- 2021** – nominacja do nagrody w konkursie „**Popularyzator Nauki 2021**” dla zespołu redakcyjnego Pisma Przyrodniczego Wszechświat, organizowanego przez portal Nauka w Polsce Fundacji Polskiej Agencji Prasowej przy wsparciu Ministerstwa Edukacji i Nauki
- 2017** – Nagroda ECNP: ECNP Workshop on Neuropharmacology for Young Scientists in Europe, Nice 2017 (nagroda dla młodego naukowca P. Pańczyszyn-Trzewik za badania z grantu pod kierownictwem K. Stachowicz SONATA 7, UMO-2014/13/D/NZ7/00292)
- 2014** – **Nagroda zespołowa** naukowa trzeciego stopnia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## 6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

### 6.1. Działalność dydaktyczna

**2021** przeprowadzenie szkolenia dla doktorantki Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej z zakresu ochrony zwierząt wykorzystanych do celów naukowych lub edukacyjnych (27 godzin ćwiczeń).

**2019** opiekun trzech stażystów odbywających praktyki studenckie - Kierunek Neurobiologia. Zakres obowiązków – wdrożenie studentów w tematykę neurofarmakologii lęku oraz zajęcia praktyczne (20 godzin).

**2011-2014** nieformalny opiekun doktorantki. Zakres obowiązków – wdrożenie doktorantki w eksperymenty behawioralne obejmujące zagadnienie lęku i depresji, pomoc przy eksperymentach stanowiących wkład w dorobek doktoratu (obrona 2014 rok).

### 6.2. Działalność popularyzatorska

**2021** wygłosiłam wykład on-line pt.: „Stres jako zagrożenie środowiskowe – jak sobie z nim radzić”. Małopolska Noc Naukowców. **Stachowicz K**, Pochwat B, Szewczyk B, Domin H.

**2021** wygłosiłam wykład monograficzny pt.: "Nieznane oblicze cyklooksygenazy-2. Interakcje z receptorem metabotropowym dla glutaminianu w modelowaniu zachowań u zwierząt" IF im. J. Maja PAN Kraków, 2021.

**2020** wygłosiłam wykład on-line pt.: „Co obija się o uszy.” Tydzień Mózgu 2020, Neuronauka dla dzieci: Sekrety zmysłów. PTPK.

**2020** byłam członkiem zespołu organizującego Tydzień Mózgu 2020 „Neuronauka dla dzieci: Sekrety zmysłów.” W trakcie tego wydarzenia byłam również **członkiem jury** konkursu plastycznego.

**2019** wygłosiłam wykład pt.: „Jak podsłuchać myśli zwierząt?”, XIX Festiwal Nauki i Sztuki w Krakowie, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, 2019.

**2019- do chwili obecnej** - należę do zespołu redakcyjnego czasopisma popularnonaukowego „Wszechświat” 2021 **nominacja w konkursie „Popularyzator nauki 2021”** w kategorii: Media

**2009** wygłosiłam wykład pt.: „Stypendia L’Oreal dla Kobiet i Nauki, z perspektywy stypendystki” Konferencja „Kobiety w nauce” Kraków, 13.03.2009.

**2009** udzieliłam wywiadu dla Polskiego Radia pt.: „Poszukiwanie nowego leku przeciwłękowego” w cyklu „Naukowy wieczór z Jedyńką, nowości ze świata nauki i techniki” 23.03.2009.

Jestem autorką **14** artykułów popularnonaukowych:

1. **Stachowicz K.:** Nieznane oblicze cyklooksygenazy. Wszechświat, 122, 7-9, **2021**.
2. **Stachowicz K.:** Efekt fotoelektryczny sto lat później. Wszechświat, 122, 4-6, **2021**.
3. **Stachowicz K.:** Małe a cieszy – czyli o zastosowaniu nanocząsteczek w medycynie i w przemyśle. Kosmos, 70, 49-56, **2021**.
4. **Stachowicz K.:** Bionika- Realizacja praktycznych celów inspirowanych przyrodą. Wszechświat, 122, 1-3, 54-58, **2021**.
5. Tabencka-Lonczynska A, **Stachowicz K.:** Wybrane aspekty niepłodności u mężczyzn. Wszechświat, 122, 1-3, 59-65, **2021**.
6. **Stachowicz K.:** Uderz w stół a mGluR7 się odezwie – czyli o odkryciu nowego zjawiska przełączania ścieżki sygnalizacyjnej w komórkach hipokampa u myszy, przy udziale cyklooksygenazy-2. Strona popularnonaukowa IF im. J. Maja PAN Kraków, **2020/2021**.
7. **Stachowicz K.:** Czy wirus SARS-COV-2 może wywołać schorzenia psychiczne jako powikłanie choroby COVID-19 - Rozważania teoretyczne. Wszechświat, 121, 7-9, 213-218, **2020**.
8. **Stachowicz K.:** Zapominanie. Wszechświat, 121, 1-3, 52-57, **2020**.
9. **Stachowicz K.:** Wpływ mikrobiomu człowieka na umysł. Wszechświat, 120, 10-12, **2019**.
10. **Stachowicz K.:** Empatia. Wszechświat 120, 7-9, **2019**.
11. **Stachowicz K.,** Tyrozyna - aminokwas względnie endogenny - czy pełni rolę w schorzeniach psychicznych? Wszechświat, 120, 7-9, **2019**.
12. **Stachowicz K.:** Adhezja w świecie roślin i zwierząt. Wszechświat, 120, 4-6, **2019**.

13. **Stachowicz K.:** Biało Adhezyjne Zespołu Downa (DSCAM). Wszechświat, 118, 10-12, 2017.

14. **Stachowicz K.:** Odkodować lęk. Academia, 2, 30, 2011.

## 7. Podsumowanie dorobku naukowego

Podsumowanie dorobku naukowego z wypunktowaniem osiągnięć przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora przedstawiłam w Tabeli 3.

**Tabela 2.** Zbiorczy wykaz najważniejszych osiągnięć naukowych habilitantki

	Przed doktoratem			Po doktoracie		
	Liczba	IF	MNiSW	Liczba	IF	MNiSW i MEiN
Publikacje oryginalne	23	53,651	382	30	114,498	1951
Publikacje przeglądowe	0	-	-	2	7,387	120
Rozdziały w książkach	0	-	-	2	-	-
<b>RAZEM</b>	<b>23</b>	<b>53,651</b>	<b>382</b>	<b>34</b>	<b>121,885</b>	<b>2071</b>
Streszczenia w materiałach pokonferencyjnych	16	-	-	25	-	-
Udział w projektach grantowych	3	-	-	8	-	-
Kierowanie projektami grantowymi	0	-	-	1	-	-
Sumaryczny IF wszystkich opublikowanych prac						<b>175,536</b>
Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich opublikowanych prac						<b>2453</b>
Całkowita liczba cytowań według bazy JCR Web of Science						1326
Całkowita liczba cytowań bez auto-cytacji według bazy JCR Web of Science						1221
<b>H indeks</b> Web of Science						<b>23</b>
Scopus						<b>25</b>

Sumaryczny IF prac wchodzących w skład dzieła habilitacyjnego **26,738**

sporządzony dnia 03.01.2022

Odręczny podpis.....

dr Katarzyna Stachowicz