

Kraków 4 grudzień 2023 r.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

O C E N A

osiągnięcia naukowego pt. „Wykazanie istotnego udziału zaburzeń metabolicznych mózgu w patomechanizmach depresji oraz w jej współwystępowaniu z innymi chorobami cywilizacyjnymi”

w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

dr n. med. w dyscyplinie biologia medyczna Katarzynie Głombik

Wydział

Farmaceutyczny

Zakład

Farmacji Klinicznej

W związku z powołaniem na recenzenta przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie na podstawie art. 221 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) oraz pismem prof. dr hab. Małgorzaty Filip, Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie z dnia 16.10.2023 r., pozwalam sobie przedstawić ocenę osiągnięć naukowych dr Katarzyny Głombik. Przedmiotowa ocena została dokonana na podstawie przesłanego kompletu materiałów obejmującego: autoreferat omawiający osiągnięcie naukowe „**Wykazanie istotnego udziału zaburzeń metabolicznych mózgu w patomechanizmach depresji oraz w jej współwystępowaniu z innymi chorobami cywilizacyjnymi**”; kopie publikacji wskazanych przez Kandydatkę jako osiągnięcie naukowe; oświadczenia współautorów tych publikacji; informacje na temat całościowego dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego i działalności popularyzującej naukę; analizę bibliometryczną; potwierdzenie otrzymania stopnia doktora oraz wnioski przewodni.

Dr Katarzyna Głombik jest absolwentką Uniwersytetu Jagiellońskiego kierunku biologia, który ukończyła pracą magisterską wykonaną w Instytucie Zoologii Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi i obronioną w roku 2009. Od marca 2010 roku do chwili obecnej jest zatrudniona w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie, początkowo jako pracownik inżynierjno-techniczny, doktorant, specjalista, asystent, a od roku 2019 jako adiunkt w Pracowni Immunoendokrynologii Zakładu Neuroendokrynologii Doświadczalnej.

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 652

fax +48(12) 62 05 654

awesolowska@cm-uj.krakow.

1 www.farmacja.cm-uj.krakow.

Stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna Katarzyna Głombik uzyskała w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich, przygotowując i broniąc rozprawę doktorską pt. „Wpływ leków przeciwdepresyjnych na działanie insuliny w wybranych strukturach mózgu w zwierzęcym modelu przypominającym depresję”. Interdyscyplinarna praca doktorska została przygotowana pod opieką dwóch promotorów: prof. dr hab. Agnieszki Basta-Kaim i prof. dr hab. Rafała Olszaneckiego.

Podsumowanie: Dr n. med. Katarzyna Głombik spełnia zapis zawarty w art. 219 ust. 1 pkt 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce posiadając stopień naukowy doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

Ocena cyklu publikacji

Dr Katarzyna Głombik wskazała jako osiągnięcie naukowe cykl 8 artykułów (6 oryginalnych, 2 poglądowych), opublikowanych w latach 2020-2023, pt. „Wykazanie istotnego udziału zaburzeń metabolicznych mózgu w patomechanizmach depresji oraz w jej współwystępowaniu z innymi chorobami cywilizacyjnymi”. Na powyższy cykl składają się następujące artykuły:

1. GŁOMBIK K, Detka J, Góralska J, Kurek A, Solnica B, Budziszewska B. Brain metabolic alterations in rats showing depression-like and obesity phenotypes. *Neurotox Res.*, 2020, 37(2):406-424 (praca oryginalna)
2. GŁOMBIK K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired brain energy metabolism: involvement in depression and hypothyroidism. *Front Neurosci.*, 2020, 14:586939 (praca oryginalna)
3. GŁOMBIK K, Detka J, Bobula B, Bąk J, Kusek M, Tokarski K, Budziszewska B. Contribution of hypothyroidism to cognitive impairment and hippocampal synaptic plasticity regulation in an animal model of depression. *Int J Mol Sci.*, 2021, 22(4):1599 (praca oryginalna)
4. GŁOMBIK K, Budziszewska B, Basta-Kaim A. Mitochondria-targeting therapeutic strategies in the treatment of depression. *Mitochondrion* 2021, 58:169-178 (praca poglądowa)
5. GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-thyroxine treatment combination: impact on metabolic and synaptic plasticity changes in an animal model of coexisting depression and hypothyroidism. *Cells*, 2021, 10(6):1394 (praca oryginalna)
6. GŁOMBIK K, Detka J, Budziszewska B. Hormonal regulation of oxidative phosphorylation in the brain in health and disease. *Cells*, 2021, 10(11):2937 (praca poglądowa)
7. GŁOMBIK K, Detka J, Kukla-Bartoszek M, Maciejaska A, Budziszewska B. Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: a study of animal models of depression and hypothyroidism. *Pharmacol Rep.*, 2022, 74(5):859-870 (praca oryginalna)

8. GŁOMBIK K, Kukla-Bartoszek M, Curzytek K, Detka J, Basta-Kaim A, Budziszewska B. The effects of prenatal dexamethasone exposure on brain metabolic homeostasis in adulthood: implications for depression. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(2), 1156 (praca oryginalna)

Powyższe publikacje są powiązane tematycznie, we wszystkich artykułach dr Katarzyna Głombik jest pierwszym autorem. Udział Habilitantki w powyższych publikacjach jest znaczący, potwierdzony oświadczeniami złożonymi przez wszystkich współautorów. Artykuły te opublikowano w uznanych czasopismach, wskazujących na istotne walory poznawcze oraz znacząco wartość merytoryczną. Całkowity współczynnik oddziaływania, zgodnie z rokiem opublikowania, artykułów wchodzących w skład powiązanego tematycznie cyklu wynosi $IF=44.789$ ($MEiN=930$). Dostępne dane epidemiologiczne i literaturowe wskazują, że objawy charakterystyczne dla depresji mogą być wynikiem zaburzeń procesów metabolicznych przebiegających w ośrodkowym układzie nerwowym, a szczególnie dysfunkcji mitochondriów przejawiającej się m.in. przesunięciem równowagi energetycznej w kierunku glikolitycznej produkcji ATP, upośledzeniem fosforylacji oksydacyjnej, nadmiernym stresem oksydacyjnym, na co wskazuje nadmierna produkcja wolnych rodników, a także nasileniem procesów apoptotycznych. Prawidłowy metabolizm glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym gwarantuje fizjologiczną pracę neuronów, czego wynikiem jest odpowiednia synteza i funkcje neuroprzekaźników oraz eliminacja wolnych rodników. Z danych epidemiologicznych wynika, że zaburzone funkcje metaboliczne na obwodzie, objawiające się takimi chorobami jak otyłość, cukrzyca czy zespół metaboliczny, mają istotny wpływ na procesy energetyczne w mózgu, co może przekładać się na zwiększoną częstotliwość zachorowania na depresję takich pacjentów. Opis zmian metabolicznych w przebiegu powyższych chorób cywilizacyjnych był fragmentaryczny i dotyczył przede wszystkim zmian obwodowych. Dlatego cykl artykułów oryginalnych, przedstawiony do oceny, poszerza znacznie zakres wiedzy dotyczącej ośrodkowych zaburzeń metabolicznych (w hipokampie i korze czołowej) w sznurkowych modelach depresji współistniejącej z otyłością lub niedoczynnością tarczycy (w klinice częsty problem u pacjentów diagnozowanych z depresją lekooporną), a niektóre obserwacje miały (w czasie publikowania wyników) charakter wręcz pionierski. Prace pogładowe, wchodzące w cykl habilitacyjny, umiejętnie wprowadzają czytelnika w temat badawczy systematyzując dotychczasową wiedzę na temat roli procesów mitochondrialnych w rozwoju dysfunkcji ośrodkowych obserwowanych w przebiegu depresji, oraz wskazują nowe punkty uchwytu dla terapii tych istotnych chorób cywilizacyjnych.

Do najbardziej wartościowych obserwacji, uzyskanych z prawidłowo zaplanowanych serii protokołów badawczych i wybranych modelach zwierzęcych, należy zaliczyć:

1. wykazanie w modelu współwystępowania depresji (stres prenatalny) i otyłości (dieta wysokotłuszczowa) wzrostu poziomu glukozy-6-fosforanu w korze czołowej i hipokampie, wzrostu poziomu głównego transportera glukozy, a obniżenie insulinozależnego transportera GLUT-4 w korze czołowej, osłabionej efektywności działania insuliny i różny jej efekt w obu badanych strukturach mózgowych. Ponadto stwierdzono zmiany w aktywności dehydrogenazy pirogronianowej w hipokampie oraz cięższe zaburzenia neurodegeneracyjne niż te mierzone u zwierząt w modelu pojedynczych chorób. Natomiast zmiany w ekspresji enzymów fosforylacji oksydacyjnej zmierzono głównie w korze czołowej;
2. porównanie powyższych efektów metabolicznych w innym modelu depresji tj. wywołanej prenatalnym stosowaniem deksametazonu i ostrym stresem w okresie dorosłym. Wyniki potwierdzają podobne zmiany w hipokampie, wskazujące, że proces fosforylacji oksydacyjnej nie był wrażliwy na syntetyczny glikokortykosteryd, ale zastosowana manipulacja farmakologiczno-behawioralna uwrażliwiła tę strukturę mózgową na ostry stres aplikowany w życiu dorosłym. Natomiast zmiany biochemiczne obserwowano przede wszystkim w korze czołowej;
3. zmiany metaboliczne porównano w modelu endogennej depresji lekoopornej (wygenerowana niedoczynność tarczycy u szczurów szczepu Wistar-Kyoto). Obserwowano podobne zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu, funkcji mitochondriów, a dodatkowo nasilone zmiany metaboliczne, które są wynikiem współwystępowania niedoczynności tarczycy i depresji oraz potwierdzają większą trudność w prowadzeniu efektywnej terapii obu tych schorzeń. Ponadto, stosując ten model wykazano, że niedobór hormonów tarczycy u dorosłych zwierząt zaburza parametry elektrofizjologiczne podstawowej transmisji pobudzeniowej, krótkotrwałej plastyczności synaptycznej i długotrwałego wzmocnienia, a także biochemiczne markery plastyczności neuronów w hipokampie czyli zmiany naśladujące te obserwowane w depresji. Dodatkowo, wykazano zaburzenia równowagi w gospodarce lipidowej wpływające na osłabienie plastyczności synaptycznej. Przeprowadzone eksperymenty z przewlekłym stosowaniem wenlafaksyny i lewotyroksyny potwierdziły wyrównanie zaburzeń biochemicznych i behawioralnych, dając podstawę naukową tłumaczącą łączne stosowanie tego leku przeciwdepresyjnego z hormonami tarczycy w augmentacji depresji endogennej i/lub depresji lekoopornej.

Ocena dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr Katarzyny Głombik, poza powyższym cyklem, składa się 29 prac (w tym 8 jako pierwszy autor) oryginalnych (20 po doktoracie) i 10 poglądowych (1 po doktoracie) w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*. Parametry bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki przedstawiają się następująco: łączny IF=159,512 (MEiN=2110), liczba cytowań (bez autocytowań) wg bazy *Web of Science* wynosi 770, a indeks Hirsch'a 18.

Dorobek ten jest również zwarty tematycznie i poświęcony głównie molekularnym mechanizmom biochemicznych przemian węglowodanów, ich zaburzeń, wpływie hormonów sterydowych, stresu, leków przeciwdepresyjnych oraz czynników regulujących funkcje mitochondriów na zmiany obserwowane w mózgu dorosłych zwierząt oraz ich potomstwa w kontekście objawów depresyjnych i neurodegeneracyjnych. Powyższy dorobek należy uznać za istotny, dostarczający wartościowych informacji dotyczących biochemicznej homeostazy mózgu, uzupełniający światową literaturę w dyscyplinie.

Dr Katarzyna Głombik może również wykazać się kierownictwem dwóch grantów finansowanych ze środków NCN, tj. Preludium i Sonata oraz wykonawstwem w kolejnych projektach Opus, oraz w projekcie NCBiR dofinansowanym przez UE z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. W ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich „Nauki molekularne dla medycyny (MOL-MED)” finansowanych z Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet. IV, „Szkolnictwo wyższe i nauka”, Działanie 4.1 „Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy”, współfinansowanego przez UE w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Habilitantka uczestniczyła w realizacji badań, opisanych w rozprawie doktorskiej, a dotyczącej efektów leków przeciwdepresyjnych na ośrodkowe działanie insuliny w zwierzęcym modelu depresji. Efektem tych badań jest 5 pierwszo-autorskich artykułów naukowych.

Prowadzona przez Habilitantkę szeroka współpraca badawcza, międzynarodowa i krajowa oraz z zespołami wewnątrz macierzystej jednostki, sprzyja rozwojowi naukowemu i warsztatowemu dr Katarzyny Głombik dając podstawy dobrze rokujące dla przyszłego Samodzielnego Badacza.

Wyniki badań prowadzonych przez dr Katarzynę Głombik zostały wielokrotnie docenione w postaci uzyskanych stypendiów naukowych: START (FNP, 2016), dla wybitnych młodych naukowców (MNiSW, 2020), dwukrotne stypendium dla najlepszych doktorantów (ISD MOL-MED); nagroda im. Profesora Tadeusza Browicza (2022); nagrody Dyrektora IF PAN „QUANTITAS i QUALITAS” za współautorstwo oryginalnych prac badawczych opublikowanych w latach 2013-2016; licznych stypendiów wyjazdowych na naukowe konferencje międzynarodowe (6), a także nagrodami za prezentacje ustne podczas konferencji (3). Habilitantka wygłosiła również 12 prezentacji/wykładów na zaproszenie organizatorów konferencji krajowych i międzynarodowych.

Podsumowanie: Dr n. med. Katarzyna Głombik spełnia zapis zawarty w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zarówno cykl prac jak i pozostałe osiągnięcia naukowe należy uznać za wartościowe, stanowiące znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

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

Dr Katarzyna Głombik zdobyła doświadczenie naukowe w zagranicznych ośrodkach, odbywając dwa staże: w 2016 roku w Institute for Research in Biomedicine w Barcelonie (Hiszpania), w grupie „Complex metabolic diseases and mitochondria” pod kierownictwem prof. Antonio Zorzano oraz w maju 2022 roku na Uniwersytecie im. Aldo Moro w Bari (Włochy), w zespole prof. Enzo Lacivity. Odbyte staże zaowocowały zdobyciem przez Habilitantkę doświadczenia warsztatowego, a przeprowadzone badania umożliwiły Jej uzyskanie opublikowanych osiągnięć naukowych, ocenionych powyżej, w zakresie badania procesów metabolicznych, zapalnych i stresu oksydacyjnego w mózgu zwierząt.

Podsumowanie: Dr Katarzyna Głombik spełnia zapis zawarty w art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wykazując się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wniosek końcowy: Osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Głombik w postaci powiązanego tematycznie cyklu 8 artykułów uważam za wartościowe i znaczące. Uzyskane wyniki uzupełniają wiedzę w zakresie ośrodkowych zaburzeń metabolicznych, mierzonych w hipokampie i korze czołowej, powiązanych z objawami chorób cywilizacyjnych takich jak depresja, otyłość i niedoczynność tarczycy oraz wskazując na rolę mitochondriów w produkcji energii potrzebnej komórkom do regeneracji po stresie, zapewnienia wydajności procesu apoptozy, utrzymania homeostazy wapniowej i oksydo-redukcyjnej. Osiągnięcie powyższe oraz wyniki pozostałych, opublikowanych badań naukowych odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023, poz. 742) i stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne. Przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie wniosek o dalsze procedowanie postępowania w sprawie nadania dr Katarzynie Głombik stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Zakład Farmacji Klinicznej UJ CM
AWesołowska
prof. dr hab. Anna Wesołowska
Kierownik