



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski

Recenzja

Dotycząca postępowania habilitacyjnego na podstawie osiągnięcia naukowego
**pt. „Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą
układ serotonergicznego i noradrenergicznego”** oraz pozostałego dorobku

dr n. med. Marty Kot

Dr Marta Kot urodziła się 29. 10. 1972 roku w Jędrzejowie. W 1999 r. uzyskała tytuł magistra biologii, w zakresie mikrobiologii z wynikiem bardzo dobrym na Wydziale Biologii, i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Praca magisterska pt. „Właściwości fizyko-chemiczne i skład chemiczny antygeny somatycznego szczepu *Mesorhizobium mediterraneum* HAMB1 2096”. W 2000 r. tytuł magistra biotechnologii z wynikiem bardzo dobrym na tym samym Wydziale. Praca magisterska pt. „Oczyszczanie mutanazy z *Trichoderma harzianum* CCMS 470”. Stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej uzyskała w 2007 roku w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności cytochromu P450 u człowieka i szczura” (promotor prof. dr hab. W. A. Daniel).

Pracę zawodową rozpoczęła w latach 2001 – 2002 jako pracownik inżyniersko-techniczny w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. W latach 2002 - 2018 zatrudniona była w tym samym Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków jako asystent i od 2018 do 2019 adiunkt. W latach 2009 – 2010 odbywała roczny staż naukowy w Institut National de la Sante' et de la Recherche Me'dicale (INSERM), U632, Physiopathologie He'patique, Montpellier (Cedex 05), Francja. Od marca 2019 r. do lutego 2020 r. była adiunktem w Zakładzie Fitochemii Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Od marca 2020 r. do chwili

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel
ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa
tel. 022 116 6116, faks: (+ 48) 022 116 6202
sekretariat tel. (+48) 022 116 6160
e-mail: dagmara.mirowska-guzel@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

obecnej jest zatrudniona jako adiunkt w Zakładzie Bioinżynierii Komórek Macierzystych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe pt. „Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego” składa się z cyklu sześciu prac oryginalnych i jednej poglądowej opublikowanych w czasopiśmie o sumarycznym IF wynoszącym 32,687, liczba punktów MNiSW = 410. W sześciu publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka jest pierwszym autorem, a w czterech korespondującym. Zgodnie z informacją Habilitantki potwierdzaną przez współautorów, jej udział w tych publikacjach polegał m. in. na zdobywaniu funduszy, koncepcji badań, planowaniu doświadczeń, i wykonywaniu doświadczeń, analizowaniu i interpretacji wyników, przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptów, uczestnictwo w przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Procentowy swój udział w realizacji prac Habilitantka oszacowała na 50%, 50%, 50%, 70%, 90%, 90% i 90%.

Celem przedstawionego cyklu publikacji było postawienie następujących pytań badawczych:

1. Oszacowanie czy centralny układ noradrenergiczny i serotonergiczny mogą wpływać na zmianę ekspresji izoenzymów cytochromu P450 należących do rodzin CYP1-3 w wątrobie
2. Pokazanie równoczesnej zmiany ekspresji i aktywności izoenzymów cytochromu P450 oraz poziomu serotoniny w mózgu i osoczu krwi w następstwie usunięcia tryptofanu z diety
3. Sprawdzenie czy usunięcie receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym może zmienić aktywność izoenzymów podrodziny CYP3A w wątrobie
4. Zdefiniowanie mechanizmów regulacyjnych izoenzymów podrodziny CYP1A pod kontrolą układu serotonergicznego, podczas prawidłowego i zaburzonego funkcjonowania wątroby
5. Określenie wpływu systematycznego, długotrwałego podawania lurasidonu na aktywność izoenzymów cytochromu P450 w normalnych warunkach oraz podczas chronicznego łagodnego stresu (zwierzęcy model depresji)

6. Zdefiniowanie mechanizmów regulacyjnych izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów rodziny CYP3A pod kontrolą układu serotonergicznego, podczas prawidłowego i zaburzonego funkcjonowania wątroby
7. Praca pogładowa skupiająca się na albuminie zaangażowanej w wielokierunkowe interakcje pomiędzy układem immunologicznym, endokrynnym i serotonergicznym – tym samym nadzoruje regulację izoenzymów CYP w warunkach prawidłowej i zaburzonej funkcji wątroby.

Wykazano, że regulacja izoenzymów CYP w wątrobie jest złożonym procesem o ustalonej hierarchii, kontrolowanym przez układ serotonergiczny i noradrenergiczny na wielu poziomach. Stan fizjologiczny wątroby odgrywa istotną rolę w mechanizmach regulacyjnych wątroby.

Ambitnym planem badawczym jest opracowanie nowych strategii terapeutycznych opartych na komórkach macierzystych i wykorzystujących mechanizm bezpiecznej ścieżki metabolicznej. Aby zbliżyć się do tego celu konieczne jest poznanie nowych mechanizmów regulacyjnych izoenzymów CYP pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego przy wykorzystaniu najnowszych narzędzi bioinżynierii komórek macierzystych.

Za najważniejsze wśród sześciu oryginalnych prac wydaje się udowodnienie, że dysfunkcja układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby zmienia profil cytokinowy, prowadzi do zmniejszenia ekspresji izoenzymu CYP2C11 i izoenzymów podrodziny CYP3A, aktywuje ścieżki sygnałowe IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1 i pERK1/2/GR/STAT6, wyrównuje poziom testosteronu w surowicy krwi do poziomu podstawowego; również podczas prawidłowego funkcjonowania wątroby prowadzi do zmniejszenia ekspresji izoenzymu CYP2C11 oraz zwiększenia ekspresji izoenzymów podrodziny CYP3A za pośrednictwem receptora PXR.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze i inne kierunki badawcze

Habilitationka ma w swoim dorobku prace dotyczące wielu zagadnień i wyniki tych badań opublikowane zostały w dobrych międzynarodowych czasopismach.

Jedne z pierwszych doświadczeń wykazały, że u szczurów neuroleptyki są inhibitorami kompetycyjnymi ścieżek oksydacyjnych kofeiny.

Kolejne badania między innymi były poświęcone były wpływowi wzmocnienia transmisji układu noradrenergicznego przez chroniczne podawanie związków

(reboksetyny i atipamezolu) działających na układ noradrenergiczny może złagodzić skutki postępującej utraty neuronów dopaminergicznych w mysim modelu parkinsonizmu.

W badaniach nad wpływem dezypraminy oceniano jej wpływ na produkcję cytokiny prozapalnej IL-1beta w mózgu i na obwodzie.

Badano czy usunięcie receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym wpływa na fenotyp podobny do depresyjnego oraz jest związane ze zmianami neurotroficznymi lub wtórnymi zmianami w układzie serotonergicznym.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że selektywne uszkodzenie układu noradrenergicznego po podaniu 6-hydroksydopaminy do *locus coeruleus* powoduje zmniejszenie poziomu noradrenaliny w strukturach mózgu i przyczynia się do wzrostu stężenia hormonu wzrostu w surowicy krwi oraz zwiększenia aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP2C11, a także izoenzymów podrodziny CYP3A. Wykazano również, że CYP2D katalizuje alternatywną ścieżkę syntezy serotoniny w mózgu z 5-metoksytryptaminy.

Wykazano również, że dietyloditiokarbaminian (DDC, inhibitor CYP2A6 i CYP2E1) oraz tyklopidyna (inhibitor CYP2B6, CYP2C19 i CYP2D6) silnie hamują CYP1A2 u ludzi.

Identyfikowano i określano stopień zaangażowania poszczególnych izoenzymów cytochromu P450 należących do rodzin CYP1-3 w katabolizowanie czterech ścieżek oksydacyjnych kofeiny w wątrobie człowieka oraz ocenę możliwości wykorzystania kofeiny do testowania aktywności cytochromu P450 w szerszym spektrum izoenzymów u pacjentów w teście fenotypowania. Podobne badania wykonano wcześniej w podobnym schemacie w wątrobie szczura.

Badano wpływ trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), mirtazapina i nefazodon mogą wpływać na metabolizm kofeiny poprzez wiązanie do enzymu oraz pośrednio przez wpływ na indukcję izoenzymu CYP1A2 lub CYP2C11 w przypadku ich długotrwałego podawania.

Badania wpływu induktorów metabolicznych na szybkość metabolizmu kofeiny, które potwierdziły główną rolę izoenzymu CYP1A2 w metabolizmie kofeiny.

Badania wykazujące, że mirtazepina może zwiększać aktywność CYP2D w hepatocytach szczurzych.

Wykazano synergistyczny wpływ imipraminy i amantadyny w teście wymuszonego pływania u szczura oraz, że promazyna ma hamujący wpływ na aktywność izoenzymu CYP1A2 i CYP3A mierzoną ścieżkami oksydacyjnymi kofeiny. Wcześniejsze doświadczenia wykazały, że klomipramina, dezypramina, sertalina i nefazolidon mogą przyczyniać się do licznych metabolicznych interakcji pomiędzy lekami na poziomie kilku izoenzymów. Dodatkowo pojawił się pośredni dowód, że obok izoenzymu CYP1A2 inne izoenzymy CYP są ważne podczas metabolizmu kofeiny.

Przeprowadzono doświadczenia, których celem było badanie rozmieszczenia tetrahydroizochinoliny i jej metabolitu w strukturach mózgu i osoczu szczurów Wistar i Dark Agouti.

Wszystkie publikacje przygotowane zostały z wykorzystaniem nowoczesnych metod badawczych.

Wyniki prac były prezentowane również w formie referatów, prezentacji ustnych i plakatów podczas licznych krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych.

Analiza naukometryczna dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr M. Kot obejmuje 22 prace oryginalne w czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania 61,924 (MNiSW = 653 punkty), po doktoracie IF = 65,511; dwie prace przeglądowe (IF = 12,724; MNiSW = 227), 1 praca popularno-naukowa. W 6 publikacjach była pierwszym autorem. Publikacje były cytowane 392 razy (bez autocytowań 335 razy). Indeks Hirscha wynosił 11. Liczba streszczeń ze zjazdów międzynarodowych = 27, krajowych = 9. Liczba publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism = 6 (IF = 22,425, KBN/MNiSW = 204);

Łączna punktacja: IF = 97,073; KBN/MNiSW = 1086.

Granty

Habilitantka kierowała projektem badawczym NCN SONATA („Wpływ układu serotonergicznego na regulację cytochromu P450 w nowotworze złośliwym wątroby”). W ramach projektu utworzyła warsztat badawczy oraz przygotowała i przeprowadziła ogólnopolski konkurs na płatne praktyki studenckie w Instytucie Farmakologii PAN; objęła opieką praktykantki wyłonione w wyniku konkursu.

Była głównym wykonawcą lub wykonawcą czterech innych projektów naukowych.

Nagrody

Dr M. Kot była laureatką nagrody Fundacji Hasco-Lek za pracę doktorską, 3 grantów wyjazdowych, nagrody JJ Supniewskich, pięciokrotnie nagrody Quantitas za publikacje, grantu KNOW MniSW finansującego 2 tygodniowy pobyt naukowo-badawczy we Francji, nagrody Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Krótkoterminowe kursy naukowe

- „Rola receptora TRPV1 w komórkach macierzystych wątroby ludzkiej i w hepatocytach” (Instytut Medycyny Regeneracyjnej, Francja) KNOW, MniSW
- FEBS Advanced Course: „Cytochrome P450 systems: from structure to application” (Słowenia)
- warsztaty ECNP z neuropsychofarmakologii dla młodych naukowców (Francja)
- warsztaty dotyczące złożonych systemów w kulturach komórkowych: „New developments in cell-based in vitro testing”.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Ze względu na charakter zatrudnienia w Instytucie Farmakologii PAN i Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN miała ograniczone możliwości prowadzenia zajęć dydaktycznych. W trakcie studiów reprezentowała Wydział Biologii i Nauk o Ziemi w Samorządzie Studenckim UMCS na posiedzeniach Senatu Akademickiego UMCS oraz występowała w imieniu Samorządu Studentów UMCS na zjazdach Parlamentu Studentów Rzeczypospolitej Polskiej.

Jest od 2020 r. promotorem pomocniczym pracy doktorskiej w Szkole Doktorskiej Medycyny Translacyjnej oraz opiekunem naukowym magistrantki z Uniwersytetu Warszawskiego. Brała również udział w spotkaniach popularyzujących naukę.

W 2017 r. uzyskała podziękowanie od Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach za owocną współpracę z pracownikami Śląskiego U. M. i współautorstwo cyklu prac z zakresu farmakologii i neurobiologii ośrodkowego układu nerwowego. W 2021 r. uzyskała podziękowania od Dyrekcji Medycyna Doświadczalnej i Klinicznej PAN za udział w organizacji i pracach diagnostycznych Laboratorium Covid Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego podczas pandemii COVID -19 w 2020 r.

Jest członkiem International Society for the Study of Xenobiotics, Federation of European Neuroscience Societies, European College of Neuropsychopharmacology, Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Była zapraszana jako recenzentka manuskryptów w czasopismach o międzynarodowym zasięgu (Molecular and Cellular Endocrinology, International Journal of Nanomedicine).

Podsumowanie

Habilitantka pracowała w bardzo dobrych zespołach naukowych i potrafiła wykorzystać zarówno możliwości współpracy w Instytucie Farmakologii im. J. Maja PAN oraz Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, jak również korzystając z wyjazdu zagranicznego do Francji. Współpracując z wieloma osobami Habilitantka uzyskała bardzo dużą samodzielność oraz możliwość znacznego wpływu na ostateczny kształt przygotowywanych publikacji.

Na podstawie analizy dorobku naukowego dr n. med. Marty Kot, a przede wszystkim publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pt. „Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego” oraz pozostałych osiągnięć mogę stwierdzić, że odpowiadają one wymogom przewidzianym ustawą o stopniach i tytule naukowym. W związku z powyższym z całym przekonaniem popieram wnioski o dopuszczenie dr. n. med. Marty Kot do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Warszawa, 28. 08. 2021 r.



Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski