

Prof. dr hab. n. med. Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny

Ocena

osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego oraz aktywności naukowej dr n. med. Marty Kot z Zakładu Bioinżynierii Komórek Macierzystych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Ocenę dokonano na podstawie otrzymanych dokumentów: autoreferatu, cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, wykazu publikacji naukowych, szczegółowego zestawienia osiągnięć naukowych i informacji o współpracy naukowej.

Zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Dr Marta Kot jest absolwentką studiów dziennych na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi; kierunek biologia w zakresie mikrobiologii oraz biotechnologia. W 1999 uzyskała stopień magistra biologii w zakresie mikrobiologii (z wynikiem bardzo dobrym) na podstawie pracy „Właściwości fizykochemiczne i skład chemiczny antygeny somatycznego szczepu *Mesorhizobium mediterraneum* HAMB1 2096” (promotor prof. dr hab. Ryszard Russa, Zakład Mikrobiologii Ogólnej) oraz w 2000 stopień magistra biotechnologii z wynikiem bardzo dobrym, temat pracy: „Oczyszczanie mutanazy z *Trichoderma harzianum* CCMS 470” (promotor prof. dr hab. Jerzy Rogalski, Zakład Biochemii). Po ukończeniu studiów pracowała jako pracownik inżyniersko-techniczny, asystent, adiunkt w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków oraz jako adiunkt w Zakładzie Fitochemii w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. Od 2020 roku pracuje jako adiunkt w Zakładzie Bioinżynierii Komórek Macierzystych w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

W 2007 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie na podstawie pracy pt. „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności cytochromu P450 u człowieka i szczura”, której promotorem była prof. dr hab. Władysława Anna Daniel (Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków PAN w Krakowie).

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dr n. med. Marta Kot uzyskała stopień doktora.

Ocena cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 (Dz. U. 2018, poz. 1668).

Dr Marka Kot wskazała jako osiągnięcie naukowe cykl powiązanych tematycznie 7 publikacji naukowych (6 oryginalnych, 1 poglądowej) pod tytułem „Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego”. Na wymieniony powyżej cykl artykułów składają się następujące prace:

1. Kot M, Daniel WA. Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems. *Pharmacological Research*. 2011;64:371-80. IF=4,436 (MNISW=35);
2. Kot M, Pilc A, Daniel WA. Simultaneous alterations of brain and plasma serotonin concentrations and liver cytochrome P450 in rats fed on a tryptophan-free diet. *Pharmacological Research*. 2012;66:292-9. IF=4,346 (MNISW=35);
3. Kot M, Kreiner G, Chmielarz P, Kuśmierczyk J, Nalepa I, Daniel WA. Gender-dependent activity of CYP3A is indirectly modified by GR in the noradrenergic system. *Pharmacological Reports*. 2013;65:1431-4. IF=2,165 (MNISW=25);
4. Kot M, Daujat-Chavanieu M. The impact of serotonergic system dysfunction on the regulation of P4501A isoforms during liver insufficiency and consequences for thyroid hormone homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;97:70-81. IF=3,778 (MNISW=40);
5. Kot M, Haduch A, Papp M, Daniel WA. The Effect of Chronic Treatment with Lurasidone on Rat Liver Cytochrome P450 Expression and Activity in the Chronic Mild Stress Model of Depression. *Drug Metabolism and Disposition*. 2017;45:1336-1344. IF=3,64 (MNISW=35);
6. Kot M, Daujat-Chavanieu M. Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. *Food and Chemical Toxicology*

2018;116(Pt B):369-378. Erratum in: Food and Chemical Toxicology 2018;118:471-472; IF=3,775 (MNiSW=40);

7. Daujat-Chavanieu M, Kot M. Albumin is a secret factor involved in multidirectional interactions among the serotonergic, immune and endocrine systems that supervises the mechanism of CYP1A and CYP3A regulation in the liver. Pharmacology and Therapeutics 2020,23:107616. IF=10.557 MNiSW=200.

Wszystkie ww. publikacje są powiązane tematycznie. Dr Marka Kot pełniła wiodącą rolę w czasie ich realizacji; w 6 publikacjach jest pierwszym autorem; w kolejnej jest wiodącym (ostatnim) autorem. W powstaniu wszystkich prac udział Habilitantki jest znaczący, oceniany na 50-90% (odzwierciedlony w oświadczeniach złożonych przez współautorów) i składał się (w zależności od poszczególnych publikacji) z ustalenia koncepcji badań, napisania projektu badawczego, pozyskaniu funduszy na realizację badań, wykonania wszystkich/większości eksperymentów, analizy danych, udziale/współudziale w interpretacji uzyskanych wyników, napisana publikacji i korespondencji z recenzentami.

Wszystkie artykuły opublikowano w renomowanych czasopismach co świadczy o ich znacznych walorach poznawczych oraz dużej wartości merytorycznej. Łącznie całkowity współczynnik oddziaływania publikacji składających się na monotematyczny cykl prac wynosi 32,687 (MNiSW=410). Do chwili obecnej regulacja aktywności izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie nie jest do końca poznana. Obszarem szczególnie mało poznanym jest ustalenie wpływu ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym układu serotonergicznego i noradrenergicznego na aktywność metaboliczną tkanek obwodowych. Dotychczasowe nieliczne doniesienia wskazują na możliwość wpływu ośrodkowego układu serotonergicznego, dopaminergicznego czy też serotonergicznego na aktywność izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie. Cykl prac przedstawiony do oceny poszerza znacznie zakres wiedzy w powyższym zakresie, a niektóre z obserwacji mają/miały (w czasie opublikowania wyników) charakter wręcz pionierski.

Do najbardziej wartościowych/innowacyjnych obserwacji należy zaliczyć wykazanie, że modulacja aktywności centralnego układu noradrenergicznego oraz serotonergicznego poprzez możliwy wpływ na uwalnianie hormonu wzrostu, kortykosteronu i hormonów tarczycy z przysadki może wpływać na ekspresję obwodowych izoenzymów cytochromu P450 (w wątrobie), tj. zmniejszenie aktywności CYP2B, CYP2C11 i CYP3A (układ serotonergiczny i noradrenergiczny) oraz zwiększenie aktywności CYP1A (układ serotonergiczny) (Pharmacological Research. 2011;64:371-80). W kolejnej pracy wykazano, że zmiany aktywności nie tylko ośrodkowego, ale również obwodowego układu serotonergicznego (uwarunkowane podażą tryptofanu) wpływają na aktywność izoenzymów CYP450 w wątrobie (Pharmacological Research. 2012;66:292-9). W pracy poglądowej Habilitantka

pod dyskusję poddała możliwy wpływ albuminy (tryptofan w 80-90% związany jest z albuminą) na dostępność tryptofanu w ośrodkowym układzie nerwowym, a tym samym zdolność syntezy serotoniny i w oparciu o uprzednio opublikowane własne prace oryginalne/doświadczalne, możliwy wpływ regulacyjny na CYP1A i CYP3A (Pharmacology and Therapeutics 2020,23:107616). Wyniki powyższych prac skłoniły Habilitantkę do poszukiwania mechanizmów regulacyjnych wiążących zmianę aktywności układu serotonergicznego z modulacją ekspresji/aktywności izoenzymów cytochromu P450, zwłaszcza CYP1A. Dr M. Kot wykazała mianowicie, że deficyt podaży tryptofanu był związany ze zmniejszeniem poziomu TGF- β i IL-1 β oraz wzrostem poziomu IL-4 w wątrobie w modelu doświadczalnym niewydolności wątroby. Zmieniony profil cytokin poprzez aktywację układu hamowania IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1 determinuje regulację izoform CYP2C11 i CYP3A (powodując ich supresję) (Food and Chemical Toxicology 2018;116(Pt B):369-378). Kolejna z publikacji przedstawia obserwacje dotyczące mechanizmów regulacji izoenzymu CYP1A przez układ serotonergiczny (w warunkach prawidłowego funkcjonowania wątroby i niewydolności wątroby) i wskazuje na udział ścieżki sygnalizacyjnej kinaza białkowa C/MAPK/ERK/AhR podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby (i kluczową rolę obwodowego układu serotonergicznego w regulacji, wywierającego wpływ głównie poprzez receptor 5-HT2B) (Food and Chemical Toxicology. 2016,97:70-81).

W kolejnym artykule z cyklu prac, poświęconym mechanizmom regulującym ekspresję CYP3A, Habilitantka wykazała związek płci z mechanizmami regulującymi funkcje receptora glukokortykoidowego. Stwierdzono mianowicie, że wybiórcza ablacja genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym warunkuje zmniejszenie aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u jedynie u samic (Pharmacological Reports. 2013;65:1431-4).

Ostatnia z cyklu prac poświęcona jest wpływowi lurazydonu, leku przeciwpsychotycznego nowej generacji modulującego ośrodkową aktywność układu serotonergicznego i noradrenergicznego, na ekspresję i aktywność izoenzymów cytochromu P450 w wątrobie. Habilitantka wykazała w modelu doświadczalnym, że powyższy lek podawany długotrwale w warunkach chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zwiększenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A, pomimo możliwości powstawania reaktywnych metabolitów niszczących strukturę przestrzenną białka CYP3A oraz obserwowała zmniejszenie poziomu białka i aktywności CYP2C11 (Drug Metabolism and Disposition. 2017;45:1336-1344).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że publikacje składające się na monotematyczny cykl prac mają dużą wartość poznawczą, przyczyniły się do ustalenia mechanizmów łączących funkcje układu serotonergicznego i noradrenergicznego i obwodową aktywność izoenzymów cytochromu P450. Przedstawiony cykl prac spełniają kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena dorobku naukowego

Na pozostały dorobek naukowy (nie wchodzący w skład osiągnięcia naukowego) dr M. Kot składa się 17 publikacji, w tym 16 prac oryginalnych oraz 1 praca poglądowa w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (w tym 7 jako pierwszy autor) oraz 1 praca popularnonaukowa. Ponadto dorobek naukowy uzupełnia 36 doniesień zjazdowych (9 krajowych, 27 międzynarodowych) oraz 6 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism i recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych (łączny IF=22,425; MNiSW=204 dla prac opublikowanych w suplementach).

Parametry bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki przedstawiają się następująco: łączny IF=74,648; MNiSW=882 (bez cyklu publikacji IF=41,961; MNiSW=472); liczba cytowań (bez autocytowań) – 335; indeks Hirsch'a – 11 (wg Web of Science)

Pozostały dorobek jest również zwarty tematycznie i poświęcony głównie wzajemnym zależnościom pomiędzy lekami stosowanymi w terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego i procesami patofizjologicznymi leżącym u podłoża ww. chorób jak również ich wpływem na wybrane funkcje tkanek i narządów obwodowych (głównie ekspresję i aktywność enzymów metabolizujących leki w tkankach obwodowych, głównie w wątrobie).

Dr Marta Kot kierowała projektem naukowym finansowanym z funduszy zewnętrznych – Narodowe Centrum Nauki – grant Sonata oraz otrzymała grant pobytowy finansowany przez MNiSW - prof. dr hab. Patrick Maurel, dr hab. Martine Daujat-Chavanieu, Zakład Patofizjologii Wątroby, Montpellier, Francja.

Działalność naukowa dr M. Kot została również doceniona przez krajowe i zagraniczne instytucje naukowe w postaci licznych nagród, m.in. Federation of European Biochemical Societies, European College of Neuropsychopharmacology, Fundacji Hasco-Lek, nagroda J.J. Supniewskich – Instytut Farmakologii, PAN; nagroda Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk.

Dr Marta Kot jest członkiem International Society for the Study of Xenobiotics, Federation of European Neuroscience Societies, European College of Neuropsychopharmacology oraz Polskiego Towarzystwa Biochemicznego.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Zarówno cykl pracy jak i pozostały dorobek naukowy należy uznać za wartościowy, stanowiący znaczący wkład w rozwój dyscypliny – nauki medyczne.

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

Dr Marta Kot zdobywała doświadczenie naukowe w wielu krajowych instytucjach naukowych będąc pracownikiem naukowym Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie oraz Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie. Ponadto przebywała na 12 miesięcznym pobycie naukowym w Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Physiopathologie Hépatique, Montpellier, Francja (u prof. Patrick Maurel, dr hab. Martine Daujat - Chavanieu) oraz 2 tygodniowym pobycie badawczym (temat: Rola receptora TRPV1 w komórkach macierzystych wątroby ludzkiej i w hepatocytach) w Instytucie Medycyny Regeneracyjnej, INSERM U1183, Montpellier, Francja (u dr hab. Martine Daujat-Chavanieu). Ponadto odbyła liczne krótkoterminowe kursy naukowe. Pobyty naukowe w zagranicznych jednostkach naukowych oprócz zdobytego doświadczenia naukowego zaowocowały wspólnymi pracami naukowymi opublikowanymi w renomowanych czasopismach.

Podsumowanie: Kandydatka spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wykazała aktywność naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Wniosek końcowy: Osiągnięcie naukowe dr Marty Kot oceniam bardzo pozytywnie. Cykl 7 powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych będących podstawą osiągnięcia naukowego ma dużą wartość poznawczą. Uzyskane wyniki przyczyniły się do ustalenia mechanizmów łączących funkcje układu serotonergicznego i noradrenergicznego z obwodową aktywnością izoenzymów cytochromu P450. Przedstawiony cykl prac spełniają kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Pozostałe kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tj. posiadanie w dorobku osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny oraz wykazanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej są również spełnione.

Przedkładam więc Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Marty Kot do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry Farmakologii

prof. dr hab. w med. Marek Drożdżik

Prof. dr hab. Marek Drożdżik