

Warszawa 2.07.2021

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego wydana w związku z postępowaniem o nadanie dr n. med. Marty Kot stopnia doktora habilitowanego na prośbę Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej analizowałam na podstawie danych przedstawionych w otrzymanej dokumentacji wniosku.

Dr n. med. Marta Kot ur. 1972 r. odbyła w latach 1994-2000 - studia dzienne na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi. Kandydatka otrzymała w 1999 r. tytuł magistra biologii w zakresie mikrobiologii z wynikiem bardzo dobrym, temat pracy: „Właściwości fizykochemiczne i skład chemiczny antygeny somatycznego szczepu *Mesorhizobium mediterraneum* HAMBI 2096” (promotor prof. dr hab. Ryszard Russa, Zakład Mikrobiologii Ogólnej), a w 2000 r. tytuł magistra biotechnologii z wynikiem bardzo dobrym, temat pracy: „Oczyszczanie mutanazy z *Trichoderma harzianum* CCMS 470” (promotor prof. dr hab. Jerzy Rogalski, Zakład Biochemii).

Posiada stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej - Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie; temat pracy: „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności cytochromu P450 u człowieka i szczura” (promotor: prof. dr hab. Władysława Anna Daniel, Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków (2007 r.)

Od 2001 r. do 2002 r. była zatrudniona jako pracownik inżynierjno-techniczny, a od 2002 r. do 2018 r. jako asystent w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków. Od 2009 r. do 2010 przebywała - pobyt naukowy w *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U632, Physiopathologie Hépatique, Montpellier (Cedex 05)*, Francja.

Ponownie zatrudniona od 2018 r. - do 2019 r. jako adiunkt w Zakładzie Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków, Instytut Farmakologii PAN, Kraków, a następnie do 2020 r. jako adiunkt w Zakładzie Fitochemii, Instytut Farmakologii PAN, Kraków. Od marca 2020 r. - do chwili obecnej pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Bioinżynierii Komórek Macierzystych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Warszawa

Przebieg szkolenia Kandydatki przedstawiony powyżej świadczy o dużej aktywności zawodowej.

Dorobek naukowy

W dokumentacji jest załączona analiza bibliometryczna przedstawiona przez Bibliotekę Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

Analiza bibliometryczna

Sumaryczny Impact Factor prac opublikowanych według listy Journal Citation Reports (JCR):
Impact Factor (IF) =74,648

przed doktoratem IF= 9,137 (w tym z doktoratu 2,29)

po doktoracie IF= 65,511 (w tym z doktoratu 13,929)

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):

Łączna liczba cytowań=392, łączna liczba bez autocytowań=335

Indeks Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS): 11

Ilość prac: oryginalnych (22 z IF), poglądowych (2 z IF) i inne 1

Streszczenia zjazdowe: zagraniczne 27, krajowe 9, supl. 6 (IF22,425)

Ocena dorobku będącego podstawą habilitacji

W przesłanej dokumentacji do oceny dorobku dr n. med. Marty Kot załączone są prace będącą podstawą rozprawy habilitacyjnej: „**Mechanizmy regulacyjne enzymów metabolizujących leki pod kontrolą układu serotonergicznego i noradrenergicznego**”

Całkowity IF =32,687 oraz Punkty MNiSW=410

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Kot M, Daniel WA. Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems. Pharmacological Research. 2011; 64(4):371-80.

IF2011 = 4,436 (5-letni IF=5,631) Punkty MNiSW2011=35 *Udział Kandydatki 50%.*

W pracy wykazano, że selektywne uszkodzenie ośrodkowego układu noradrenergicznego wpływa na zmniejszenie aktywności izoenzymów CYP2C11, CYP2B oraz CYP3A oraz obniża poziom białka izoenzymu CYP2C11. Stwierdzono także, że selektywne uszkodzenie ośrodkowego układu serotonergicznego wpływa na wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP1A2, podczas równoczesnego zmniejszenia aktywności izoenzymów CYP2C11 i CYP3A.

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(4):292-9.

9. IF2012 = 4,346 (5-letni IF=5,631) Punkty MNiSW2012=35 *Udział Kandydatki 50%.*

Stwierdzono, że usunięcie tryptofanu z diety powoduje selektywne zaburzenie funkcjonowania ośrodkowego i obwodowego układu serotonergicznego co przekłada się na wzrost aktywności i poziomu białka izoenzymów CYP1A oraz CYP3A podczas równoczesnego zmniejszenia aktywności i poziomu białka izoenzymu CYP2C11, a także wpływa na wzrost aktywności izoenzymów CYP2A, CYP2B, CYP2C6 i CYP2D.

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(5):1431-4.

IF201 = 2,165 (5-letni IF=2.829) Punkty MNiSW2013=25 Udział Kandydatki 70%

Wykazano, że selektywna ablacja genu receptora glukokortykoidowego w układzie noradrenergicznym doprowadziła do zmniejszenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samic i nie wpłynęła na zmianę aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A u samców.

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.

IF2016= 3,778 (5-letni IF=4,550) Punkty MNiSW2016=40 Udział Kandydatki 90%.

Stwierdzono, że regulacja izoenzymów podrodziny CYP1A jest uzależniona od stanu fizjologicznego wątroby, który jest kontrolowany przez układ serotonergiczny.

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 Dec;45(12):1336-1344.

IF2017= 3,64 (5-letni IF=3,763) Punkty MNiSW2017=35 Udział Kandydatki 50%.

Wykazano, że systematyczne, długotrwałe podawanie lurasidonu w warunkach chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zwiększenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP3A pomimo, że chroniczne podawanie lurasidonu może przyczyniać się do tworzenia reaktywnych metabolitów niszczących strukturę przestrzenną białka CYP3A, natomiast systematyczne, długotrwałe podawanie lurasidonu w normalnych warunkach oraz podczas chronicznego łagodnego stresu prowadzi do zmniejszenia aktywności i poziomu białka CYP2C11 i do zwiększenia aktywności izoenzymów podrodziny CYP2B.

6. Kot M, Daujat-Chavanieu M. Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. *Food Chem Toxicol*. 2018;116(Pt B):369-378. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.051. Epub 2018. Erratum in: *Food Chem Toxicol*. 2018;118:471-472;

IF2018= 3,775 (5-letni IF=4,550) Punkty MNiSW2018=40 Udział Kandydatki 90%.

Stwierdzono, że indukcja dysfunkcji układu serotonergicznego podczas zaburzonego funkcjonowania wątroby zmienia profil cytokinowy, aktywuje ścieżki sygnałowe IL-4/JAK1/STAT6/SOCS1 i pERK1/2/GR/STAT6 oraz wyrównuje poziom testosteronu w surowicy krwi do poziomu podstawowego.

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 & Therapeutics* 2020:107616.

doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107616.

IF2020= 10.557 (5-letni IF2019=11,402) Punkty MNiSW2020=200 Udział Kandydatki 90%
Praca omawia zaangażowanie albuminy w wielokierunkowe interakcje pomiędzy układem immunologicznym, endokrynnym i serotonergicznym, jej regulację izoenzymów CYP w warunkach prawidłowej i zaburzonej funkcji wątroby.

W dostarczonej dokumentacji podany jest opisowo wkład Kandydatki w powstawanie pracy.

W 6 pracach z 7 Kandydatka jest pierwszym Autorem.

Prace te zawierają elementy nowatorskie podane powyżej, opublikowane w dobrych czasopismach z IF jw. Prace są spójne i wnioski istotne. Kandydatka podaje, że „regulacja izoenzymów CYP w wątrobie jest złożonym procesem, o ustalonej hierarchii, kontrolowanym przez układ serotonergiczny i noradrenergiczny na wielu poziomach”, a „stan fizjologiczny wątroby odgrywa istotną rolę w akcentowaniu lub wyciszeniu mechanizmów regulacyjnych. Informacje te powinny być brane pod uwagę podczas opracowywania skutecznej terapii lekowej”.

Praca naukowa Kandydatki obejmowała także inne zagadnienia:

Kreiner G, Rafa-Zabłocka K, Barut J, Chmielarz P, **Kot M**, Bagińska M, Parlato R, Daniel WA, Nalepa I. Stimulation of noradrenergic transmission by reboxetine is beneficial for a mouse model of progressive parkinsonism. *Sci Rep.* 2019;9(1):5262.

Badania mechanizmu postępującej utraty neuronów dopaminergicznych w mysim modelu progresywnego parkinsonizmu.

Obuchowicz E, Prymus A, Bielecka AM, Drzyzga Ł, Paul-Samojedny M, **Kot M**, Daniel WA. Desipramine administered chronically inhibits lipopolysaccharide-stimulated production of IL-1 β in the brain and plasma of rats. *Cytokine.* 2016;80:26-34.

Badania dotyczące cytokiny prozapalnej IL-1 α w mózgu i na obwodzie.

Chmielarz P, Kreiner G, **Kot M**, Zelek-Molik A, Kowalska M, Bagińska M, Daniel WA, Nalepa I. Disruption of glucocorticoid receptors in the noradrenergic system leads to BDNF up-regulation and altered serotonergic transmission associated with a depressive-like phenotype in female GR(DBHCre) mice. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 2015;137:69-77.

Badania receptora glukokortykoidowego w układzie serotonergicznym.

Kot M, Sadakierska-Chudy A, Haduch A, Rysz M, Bromek E, Gołembowska K, Daniel WA. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity. *European Journal of Pharmacology.* 2015;751:34-41.

Badania selektywnego uszkodzenie układu noradrenergicznego po podaniu 6-hydroksydopaminy do locus coeruleus.

Haduch A, Bromek E, **Kot M**, Kamińska K, Gołembowska K, Daniel WA. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain *in vivo*: a microdialysis study. *Journal of Neurochemistry*. 2015;133(1):83-92.

Badania syntezy serotoniny w mózgu z 5-metoksytryptaminy.

Kot M, Daniel WA. Effect of diethylthiocarbamate (DDC) and ticlopidine on CYP1A2 activity and caffeine metabolism: an *in vitro* comparative study with human cDNA-expressed CYP1A2 and liver microsomes. *Pharmacological Reports*. 2009;61(6):1216-20.

Badania nad demetylacją kofeiny w mikrosomach ludzkich.

Kot M, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacological Reports*. 2008;60(6):789-97. *Review*.

Praca poglądowa pokazująca różnice i podobieństwa w metabolizmie kofeiny pomiędzy szczurem i człowiekiem.

Kot M, Daniel WA. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an *in vitro* comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. *Biochemical Pharmacology*. 2008;76(4):543-51.

Badania czterech ścieżek oksydacyjnych kofeiny w wątrobie człowieka.

Kot M, Daniel WA. Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine: the pathway and concentration dependence. *Biochemical Pharmacology*. 2008;75(7):1538-49.

Badania czterech ścieżek oksydacyjnych kofeiny w wątrobie szczura.

Kot M, Wójcikowski J, Daniel WA. Caffeine metabolism during prolonged treatment of rats with antidepressant drugs. *Pharmacological Reports*. 2007;59(6):727-33.

Badania wykazały, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), mirtazapina i nefazodon mogą wpływać na metabolizm kofeiny, nie tylko w bezpośredni sposób (poprzez wiązanie do enzymu), ale również pośrednio, poprzez wpływ na indukcję izoenzymu CYP1A2 (sertralina, mirtazapina), lub CYP2C11 (fluoksetyna, sertralina, mirtazapina) w przypadku ich długotrwałego podawania.

Kot M, Daniel WA. Effect of cytochrome P450 (CYP) inducers on caffeine metabolism in the rat. *Pharmacological Reports*. 2007;59(3):296-305.

Badania obejmujące, wpływ induktorów metabolicznych (β-naftoflawonu, 16α-karbonitryl pregnenolonu, fenobarbitalu, etanolu) na szybkość metabolizmu kofeiny potwierdziły główną rolę izoenzymu CYP1A2 w metabolizmie kofeiny, jak również zaangażowanie izoenzymu CYP3A w C-8 hydroksylację kofeiny oraz izoenzymu CYP2C11 w 7-N-demetylację kofeiny.

Haduch A, Bromek E, **Kot M**, Jemnitz K, Veres Z, Vereczkey L, Daniel WA. Effect of mirtazapine on the CYP2D activity in the primary culture of rat hepatocytes. *Pharmacological Reports*. 2006;58(6):979-84.

Badania wykazały, że mirtazapina może zwiększać aktywność CYP2D w hepatocytach szczurzych

.Rogóż Z, Skuza G, Kuśmider M, Wójcikowski J, **Kot M**, Daniel WA. Synergistic effect of imipramine and amantadine in the forced swimming test in rats. Behavioral and pharmacokinetic studies. Polish Journal of Pharmacology **2004**;56(2):179-85.

W badaniach których celem było określenie wpływu sulpirydu (antagonista receptora dopaminowego D2/3) oraz prazosyny (antagonista receptora α 1-adrenergicznego) na amantadynę, lub kombinację amantadyny i imipraminy w teście wymuszonego pływania, wykonałam oznaczenia stężenia imipraminy i jej metabolitu dezypraminy, w mózgu i osoczu szczura, metodą HPLC z detekcją fluorescencyjną.

Daniel WA, **Kot M**, Wójcikowski J. Influence of classic and atypical neuroleptics on caffeine oxidation in rat liver microsomes. Polish Journal of Pharmacology. **2003**;55(6):1055-61.

Badania wykazały, że promazyna ma hamujący wpływ na aktywność izoenzymu CYP1A2 i CYP3A mierzoną ścieżkami oksydacyjnymi kofeiny. Haloperidol i atypowe neuroleptyki (rysperydon i sertindol) takiego działania nie wykazywały.

Daniel WA, **Kot M**, Wójcikowski J. Effects of classic and newer antidepressants on the oxidation pathways of caffeine in rat liver. In vitro study. Polish Journal of Pharmacology. **2003**;55(6):1045-53.

Badania wykazały, że klomipramina, dezypramina, sertralina i nefazodon (ale nie mirtazapina) mogą przyczyniać się do licznych metabolicznych interakcji pomiędzy lekami na poziomie kilku izoenzymów.

Lorenc-Koci E, Wójcikowski J, **Kot M**, Haduch A, Boksa J, Daniel WA. Disposition of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in the brain of male Wistar and Dark Agouti rats. Brain Research. **2004**;996(2):168-79.

Badania rozmieszczenia TIQ (1,2,3,4-tetrahydroizochinolina) w mózgu szczurów Wistar i Dark Agouti.
Daniel WA, Syrek M, Ryłko Z, **Kot M**. Effects of phenothiazine neuroleptics on the rate of caffeine demethylation and hydroxylation in the rat liver. Polish Journal of Pharmacology. **2001**;53(6):615-21.
Badania wykazały, że chloropromazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, perazyna są inhibitorami kompetycyjnymi ścieżek oksydacyjnych kofeiny.

W mojej ocenie szczególnie interesujące i znaczące są prace dotyczące wpływu leków na procesy metaboliczne.

Główne osiągnięcia zawodowe i organizacyjne

Kandydatka brała udział w projektach badanych jako kierownik lub wykonawca, w ramach tych projektów powstały wyniki publikowane w dobrych czasopismach.

2013-2017: grant SONATA4 NCN Nr UMO-2012/07/D/NZ/00814 (kierownik projektu)

Temat: „Wpływ układu serotonergicznego na regulację cytochromu P450 w nowotworze złośliwym wątroby”;

Publikacje:

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 Chem Toxicol. 2016, 97:70-81 (**nagroda Qualitas 2016**).

Kot M, Daujat-Chavanieu M. Altered cytokine profile under control of the serotonergic system determines the regulation of CYP2C11 and CYP3A isoforms. Food Chem Toxicol. 2018;116(Pt B):369-378. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.051. Epub 2018. Erratum in: Food Chem Toxicol. 2018;118:471-472;

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. Pharmacol Ther. 2020:107616. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107616.

2004-2007: grant KBN nr 2 PO5F 02426 (główny wykonawca)

Temat „Ocena kofeiny jako substancji markerowej do testowania aktywności izoenzymów cytochromu P450 (CYP) u człowieka i szczura”;

Publikacje:

Kot M., Daniel W.A.: The effect of cytochrome P450 inducers on caffeine metabolism in rat. Pharmacological Reports, 2007, 59, 296-305.

Kot M., Daniel W.A.: Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine: the pathway and concentration dependence. Biochemical Pharmacology, 2008,75,1538-49.

Kot M., Daniel W.A.: The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: An in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. Biochemical Pharmacology, 2008, 76, 543-51.

Kot M, Daniel W.A.: Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity_in rat and human. Pharmacological Reports, 2008, 60, 789-797 (*Review*).

Kot M., Daniel W.A.: Effect of diethyldithiocarbamate (DDC) and ticlopidine on CYP1A2 activity and caffeine metabolism: an in vitro comparative study with human cDNA-expressed CYP1A2 and liver microsomes. Pharmacological Reports, 2009, 61,1216-20.

2009-2010: grant pobytowy MNiSW, Polska nr 556/MOB/2009/0 (beneficjent) na pokrycie 12-miesięcznego uczestnictwa w badaniach naukowych, prowadzonych w wybranym zagranicznym ośrodku naukowym, pod kierunkiem wybitnych naukowców o międzynarodowej renomie w dziedzinie

nauki (wybór: prof. dr hab. Patrick Maurel, dr hab. Martine Daujat-Chavanieu, Zakład Patofizjologii Wątroby, Montpellier, Francja).

2009-2012 NN405304836 (wykonawca)

Temat: „Rola układu noradrenergicznego w regulacji cytochromu P450 w wątrobie”;

Publikacje:

Kot M., Sadakierska-Chudy A, Haduch A, Rysz M, Bromek E, Golembiowska K, Daniel WA. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity. Eur J Pharmacol. 2015, 751:34-41.

2010-2014 POIG.01.01.02-12-004/09-00 (wykonawca)

Temat: „Depresja-Mechanizmy-Terapia”

Publikacje:

Haduch A, Bromek E, **Kot M.**, Kamińska K, Golembiowska K, Daniel WA. The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain in vivo: a microdialysis study. J Neurochem. 2015, 133:83-92.

2017-2020 2016/23/B/NZ7/02283 (wykonawca) projekt w trakcie realizacji

Temat: „Rola systemu glutaminienergicznego mózgu w neuroendokrynej regulacji ekspresji i aktywności cytochromu P450 w wątrobie”.

Dr n. med. Marta Kot za swoje osiągnięcia naukowe była nagradzana, w tym:

2008 - nagroda Fundacji Hasco-Lek za pracę doktorską w konkursie prac naukowych

2009 - nagroda J.J. Supniewskich za najlepsze prace opublikowane w 2008 w Instytucie Farmakologii, PAN.

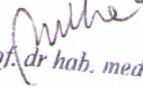
Reasumując, przedłożony dorobek naukowy dr n. med. Marty Kot i jego szczegółowa analiza publikacji świadczą o zainteresowaniu zaangażowaniu Kandydatki w pracach naukowych i umiejętności współpracy w różnych zespołach badawczych.

Podsumowanie

Dr n. med. Marta Kot przedstawiła dorobek naukowy, organizacyjny (udokumentowała dorobek naukowy potwierdzony analizą bibliometryczną) oraz przedstawiła prace będącą podstawą rozprawy habilitacyjnej ocenionej pozytywnie powyżej.

Od czasu swojego uprzedniego awansu naukowego w 2008 r - tj. uzyskania stopienia doktora nauk medycznych - Kandydata powiększyła swoje osiągnięcia, rokuje dalszy rozwój.

Kandydatka spełnia warunki ustawowe niezbędne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Rozprawa spełnia warunki Rozporządzenia MNiSW z dnia 19.01.2018 w sprawie *szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora* (Dz.U. 2018 poz. 261). Wobec powyższego popieram wystąpienie do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie o nadanie dr n. med. Marcie Kot stopnia naukowego doktora habilitowanego.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii i Epileptologii

prof. dr hab. med. Urszula Fiszer