

Warszawa, 8.04.2024r

dr hab. n. med. Ewa Nagańska

Klinika Neurologii i Epileptologii

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Prof. W. Orłowskiego CMKP w Warszawie

ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa

OCENA osiągnięć naukowych dr n. med. URSZULI DOBOSZEWSKIEJ

w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

1. Recenzję przygotowano na podstawie:

- a) decyzji Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Centrum Dydaktyczno-Kongresowe Wydziału Lekarskiego, ul. Św. Łazarza 16 w Krakowie, o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Urszuli Doboszewskiej;
- b) wskazania przez dr n. med. Urszulę Doboszewską osiągnięcia naukowego „Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych.”, stanowiącego cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych: jednej pracy przeglądowej i trzech artykułów oryginalnych (w tym jednego artykułu wraz z suplementem), opublikowanych w latach 2019-2023 w czasopiśmie z listy JCR;
- c) art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm);

2. Dokumentacja będąca podstawą przygotowania recenzji:

- a) wniosek dr n.med. Urszuli Doboszewskiej z dnia 28.09.2023r do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ, Centrum Dydaktyczno-Kongresowe Wydziału Lekarskiego w Krakowie, za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej w Warszawie, o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne;
- b) dyplom uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie – biologia medyczna, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie w dniu 12.05.2015r. (załącznik 2)
- c) autoreferat Wnioskodawcy w języku polskim (Załącznik 3)
- d) wykaz osiągnięć naukowych, o których mowa w art. 219 ust.1. pkt 2 ustawy; stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne (Załącznik 4)

- e) analiza bibliometryczna publikacji z dnia 20.09.2023r, przygotowana wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (Załącznik 5)
- f) oświadczenia współautorów publikacji, określające ich indywidualny wkład w powstanie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (Załącznik 6)
- g) kopie publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, stanowiących podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego (Załącznik 7)

Przedstawiona dokumentacja jest kompletna i spełnia wszystkie kryteria wymagane do przeprowadzenia oceny merytorycznej osiągnięcia naukowego „Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych.”, oraz oceny aktywności naukowej, osiągnięć naukowo-badawczych, współpracy naukowej oraz dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego dr n. med. Urszuli Doboszewskiej.

3. Przebieg kariery naukowej dr n. med. Urszuli Doboszewskiej:

31.03.2010r uzyskała tytuł magistra farmacji, na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum, broniąc pracę magisterską na temat: „Wpływ cynku w teście pływania na receptory glutamatergiczne” wykonaną w Katedrze Farmakobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, pod kierunkiem Promotora Prof. dr hab. Gabriela Nowaka.

12.05.2015r uzyskała tytuł doktora nauk medycznych, biologii medycznej, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, broniąc z wyróżnieniem pracę doktorską wykonaną w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk i na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na temat: „Ocena neurobiologiczna i farmakologiczna deficytu cynku jako modelu depresji”. Promotorami pracy byli: Prof. dr hab. Gabriel Nowak (Instytut Farmakologii PAN) i Prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski (Wydział Chemii UJ).

Praca doktorska została zrealizowana w ramach projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie "Nauki Molekularne dla Medycyny", współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego – Program Operacyjny Kapitał Ludzki 2007 – 2013, koordynowanego przez Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk im. Jerzego Habera.

W kolejnych latach Habilitantka była zatrudniona w następujących jednostkach naukowych:

01.12.2016 – 31.11.2019: Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Biologii i Biotechnologii, Katedra Fizjologii Zwierząt i Farmakologii, na stanowisku adiunkta, kierownika projektu; była laureatką konkursu FUGA Narodowego Centrum Nauki na staże podoktorskie, (opiekun stażu: Prof. dr hab. Piotr Wlaź);

01.03.2020 – 28.02.2022: Uniwersytet Jagielloński Collegium-Medicum w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakobiologii, na stanowisku asystenta, stanowisko post-doc w projekcie OPUS Narodowego Centrum Nauki;

01.04.2022 – 30.06.2023: Uniwersytet Jagielloński Collegium-Medicum w Krakowie, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakobiologii, na stanowisku wykonawcy w projekcie OPUS z Narodowego Centrum Nauki;

4. Omówienie podstawowego osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

Tytuł osiągnięcia: **Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych.**

Przedstawione osiągnięcie naukowe stanowi cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych: jednej pracy przeglądowej i trzech artykułów oryginalnych (w tym jednego artykułu wraz z suplementem), opublikowanych w latach 2019-2023. Wyniki badań przedstawione w publikacjach oryginalnych uzyskano w ramach realizacji projektu pod kierunkiem Habilitantki, finansowanego w ramach konkursu Fuga 5 Narodowego Centrum Nauki 2016/20/S/NZ7/00424). Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia:

Praca przeglądowa: Publikacja 1 (P1)

Doboszewska U*, Młyniec K, Właż A, Poleszak E, Nowak G, Właż P. Zinc signaling and epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2019;193:156-177. Wydawnictwo Elsevier. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.013. MNI_{SW}2019=200, IF₂₀₁₉=10,557

Prace oryginalne:

Publikacja 2 (P2)

Doboszewska U*, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Szafarz M, Gawel K, Rafała-Ulińska A, Sajnog A, Wyska E, Esguerra CV, Szewczyk B, Maćkowiak M, Baratkiewicz D, Mlyniec K, Nowak G, Sowa I, Właż, P. TC-G 1008 facilitates epileptogenesis by acting selectively at the GPR39 receptor but non-selectively activates CREB in the hippocampus of pentylenetetrazole-kindled mice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023;80(5):133. Wydawnictwo Springer. doi: 10.1007/s00018-023-04766-z. MEiN₂₀₂₃=140, IF₂₀₂₂=8,0

Publikacja 3 (P3)

Doboszewska U*, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Sajnog A, Szewczyk B, Mlyniec K, Sowa I, Baratkiewicz D, Właż P. Dietary Zinc Differentially Regulates the Effects of the GPR39 Receptor Agonist, TC-G 1008, in the Maximal Electroshock Seizure Test and Pentylenetetrazole-Kindling Model of Epilepsy. Wydawnictwo MDPI. *Cells*. 2023;12(2):264. doi: 10.3390/cells12020264. MEiN₂₀₂₃=140, IF₂₀₂₂=6,0

Publikacja 4 (P4)

Doboszewska U*, Sawicki J, Sajnóg A, Szopa A, Serefko A, Socąta K, Pieróg M, Nieoczym D, Młyniec K, Nowak G, Barańkiewicz D, Sowa I, Wlaź P. Alterations of Serum Magnesium Concentration in Animal Models of Seizures and Epilepsy-The Effects of Treatment with a GPR39 Agonist and Knockout of the Gpr39 Gene. Wydawnictwo MDPI. Cells. 2022;11(13):1987. doi: 10.3390/cells11131987. MEiN2022=140, IF2022=6,0

Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników

Badania prowadzone przez Habilitantkę dotyczyły udziału receptorów związanych z białkami G (ang. G-protein coupled receptors, GPCRs) w powstawaniu i leczeniu chorób mózgu: padaczki i depresji. We wstępnym omówieniu uzasadniono szczegółowo wybór tematyki badań, z podkreśleniem znaczenia klinicznego, epidemiologicznego obu jednostek chorobowych, tym samym konieczności poszukiwania nowych form leczenia. Kandydatka koncentruje się na poszukiwaniu nowych punktów uchwytu dla leków. Podkreśla znaczenie GPCRs, jako największej grupy receptorów błonowych i największej grupy białek stanowiących punkt uchwytu dla leków, jednocześnie ze wskazaniem, że współczesne leki wpływają tylko na niewielką liczbę spośród zsekwencjonowanych GPCRs. Habilitantka, jako główny punkt swoich zainteresowań, wybrała receptor GPR39, podkreślając znacząco rosnącą liczbę publikacji dotyczących znaczenia tego receptora w patogenezie chorób układu nerwowego, w tym padaczki, najprawdopodobniej w następstwie zaburzeń szlaków neuroprzekaźników hamujących. Role tego receptora podkreśla się również w patogenezie chorób układu krążenia, cukrzycy, chorób psychicznych, hematologicznych i innych. Badania były prowadzone z wykorzystaniem ligandu syntetycznego TC-G 1008, uważanego za selektywnego agonistę GPR39, wykorzystywanego jako narzędzie modelowe do badania funkcji tego receptora. Ze względu na wciąż niejednoznaczne znaczenie funkcji grupy GPCRs, poznanie mechanizmów działania agonistów i antagonistów receptora GPR39 miałyby mieć znaczący wpływ na opracowanie nowych metod farmakoterapii w przypadkach lekoopornych.

Szczegółowo omówiono różnego rodzaju ligandy endogenne, wpływające na receptor GPR39, w tym przede wszystkim znaczenie jonów cynku, których rzeczywisty mechanizm działania, mimo wielu lat zainteresowań, pozostaje niejasny. TC-G 1008 był jednym z pierwszych małocząsteczkowych ligandów syntetycznych, agonistów GPR39 wprowadzonych na rynek i do chwili obecnej jest najczęściej stosowany do badania funkcji tego receptora.

Celem badań realizowanych w ramach projektu 2016/20/S/NZ7/00424 było udowodnienie roli GPR39 w patofizjologii padaczki i wykazanie mechanizmu terapeutycznego w postaci aktywacji GPR39. Cel planowano osiągnąć przez wykorzystanie agonisty GPR39 – TC-G 1008, wykorzystanie myszy pozbawionych genu kodującego GPR39 (poznanie fenotypu Gpr39 knockout w odniesieniu do procesu epileptogenezy). Jako potencjalny mechanizm aktywacji GPR39 w padaczce badano białka szlaku sygnalizacyjnego receptora i pule cynku (cynk całkowity i wolny) (P2, P3) oraz magnezu całkowitego (P4) w mózgu i/lub surowicy.

Wyniki

Publikacja 1 jest szczegółową analizą danych literaturowych dotyczących sygnalizacyjnych funkcji cynku w odniesieniu do padaczki. Opisano mechanizmy działania i cele molekularne poprzez które zachodzi sygnalizacja cynkiem, zwłaszcza te o potencjalnym znaczeniu dla procesów hamowania drgawek i/lub leczenia padaczki. Na tej podstawie sformułowano wnioski o potrzebie prowadzenia kolejnych badań z pomocą metod genetycznych/ligandów selektywnie działających poprzez cele molekularne związane z homeostazą cynku i/lub jego sygnalizacją, oraz testowaniem w modelach padaczki, w celu wykazania ich potencjalnego efektu leczniczego. Zaproponowany powyżej tok postępowania zrealizowano w publikacjach eksperymentalnych P2, P3, P4 w odniesieniu do GPR39. Dane zebrane w publikacji 1 były podstawą wyboru MTF1, czynnika transkrypcyjnego wrażliwego na wolny cynk, proponowanego sensora wewnątrzkomórkowego stężenia jonów cynku oraz metod analitycznych do badania puli cynku, omówionych w kolejnych publikacjach P2, P3, P4. Praca przeglądowa P1 jest często cytowana pod kątem możliwości opracowania nowych metod detekcji wolnego cynku, co podkreśla jej wartość. Wyniki badań znalazły miejsce w praktyce klinicznej, w zakresie zainteresowaniem opiekunów pacjentów w odniesieniu do roli cynku w padaczce u dzieci.

Publikacja 2. W projekcie 2016/20/S/NZ7/00424 badano rolę receptora GPR39 w patofizjologii padaczki i jej mechanizmach terapeutycznych. Do badań wykorzystano agonistę GPR39, związek TC-G 1008. Wykonano modele drgawek ostrych i padaczki u myszy niemodyfikowanych genetycznie (Swiss Albino) oraz z wykorzystaniem linii myszy z delecją genu *Gpr39*, wyprowadzonej przy pomocy metody CRISPR/Cas9 w mieszanym tle genetycznym (C57BL/6/Tar × CBA/Tar) (model opracowany pod kierownictwem prof. Andrzeja Dziembowskiego przez crisprnice.eu, jednostkę działającą przy Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie).

Doświadczenia u myszy Swiss Albino prowadzono w odniesieniu do nieselektywnego agonisty GPR39, chlorku cynku (ZnCl₂) i standardowego leku przeciwdrgawkowego, stosowanego w leczeniu padaczki – kwasu walproinowego (VPA), który stanowił kontrolę pozytywną. W eksperymentach oceniano wpływ badanych związków na występowanie napadów klinicznych w różnych modelach drgawek / padaczki. U myszy C57BL/6/Tar × CBA/Tar (dzikich i *Gpr39* knockout) wykonano test MEST i model kindlingu pentetrazolowego. We wszystkich doświadczeniach behawioralnych uczestniczyła Habilitantka i zespół pod kierownictwem Prof. Piotra Wlazia: dr hab. Katarzyna Socała, dr hab. Dorota Nieoczym i dr Mateusz Pieróg. Oprócz oceny napadów klinicznych, oceniono także wpływ TC-G 1008 na czynności bioelektryczną mózgu u larw ryb *Danio rerio*. Doświadczenie to zostało wykonane na Uniwersytecie w Oslo przez dr Kingę Gaweł, pod kierownictwem Prof. Camilli Esguerry. Kolejne etapy badań doświadczalnych były prowadzone we współpracy z wieloma uznanymi naukowcami z różnych ośrodków polskich i zagranicznych. Uzyskane wyniki zostały podzielone pomiędzy główny manuskrypt i suplement. W publikacji P2 po raz pierwszy scharakteryzowano fenotyp myszy *Gpr39* knockout w odniesieniu do procesu epileptogenezy oraz wykazano, że aktywacja GPR39 powoduje nasilenie procesu epileptogenezy.

Uzyskany rezultat jest wynikiem przeciwnym do hipotezy badawczej projektu, która zakładała, że TC-G 1008 będzie hamował drgawki, a aktywacja GPR39 będzie chroniła przed rozwojem padaczki. Hipoteza ta opierała się o wyniki prac in vitro i jednej pracy in vivo, która wskazała, że myszy Gpr39 knockout cechują się większą wrażliwością na drgawki ostre wywołane jednorazowym podaniem kwasu kainowego dootrzewnowo.

W dalszej części doświadczeń próbowano znaleźć mechanizm, będący potencjalnie podłożem obserwowanych zjawisk. Wyniki szczegółowych analiz biochemicznych wykazały, że nasilenie procesu epileptogenezy u myszy dzikich otrzymujących TC-G 1008 może być związane ze zwiększonym poziomem wolnego cynku wewnątrzkomórkowego. Wzmocniło to celowość prowadzenia badań cynku wolnego. Przeanalizowano kolejno etapy toru sygnalizacyjnego GPR39, uzyskując wnioski wskazujące, że TC-G 1008 działa także poprzez inne niż GPR39 cele molekularne, gdy jest podawany in vivo. Po raz pierwszy zbadano selektywność farmakologicznego narzędzia modelowego TC-G 1008 przy użyciu myszy Gpr39 knockout oraz wykazano nieselektywne działanie TC-G 1008 in vivo. Podjęto również próby oceny korelacji efektów behawioralnych i biochemicznych.

W podsumowaniu doświadczeń opisanych w publikacji 2 sformułowano dwa główne wnioski: 1. w modelu kindlingu pentetrazolowego, aktywacja GPR39 powoduje nasilenie, a nie, jak przypuszczano, hamowanie procesu epileptogenezy; 2. powszechnie stosowany agonista GPR39 (TC-G 1008) wywiera działanie nieselektywne w hipokampie.

Publikacja 3. Kolejnym etapem realizacji projektu 2016/20/S/NZ7/00424 była ocena wpływu diety niskocynkowej na pobudliwość drgawkową i epileptogenezę w odniesieniu do GPR39. Zbadano zależność pomiędzy niedoborem cynku wywołanym dietą, a działaniem TC-G 1008 w wybranych modelach drgawek i padaczki. Test MEST, model drgawek ostrych MES i model drgawek rozniecanych (kindling pentetrazolowy) zostały wybrane na podstawie wyników opisanych w publikacji 2. Podobnie jak w pracy 2, TC-G 1008 badano w odniesieniu do ZnCl₂ i VPA. Niedobór cynku został wywołany stosowaniem diety niskocynkowej przez 4 tygodnie. W badaniach potwierdzono wyniki publikacji 2, które wskazały na obniżenie progu drgawkowego i nasilenie epileptogenezy po podaniu TC-G 1008 oraz wykazano, że podaż cynku jest czynnikiem modulującym wpływ aktywacji GPR39 na przebieg epileptogenezy.

Publikacja 4. W kolejnym etapie doświadczeń oznaczono stężenia magnezu całkowitego w surowicy myszy Swiss Albino uczestniczących w modelach drgawek lub epileptogenezy oraz w surowicy myszy C57BL/6/Tar × CBA/Tar Gpr39 knockout uczestniczących w modelu kindlingu pentetrazolowego. Celem tych oznaczeń było wstępne zbadanie, czy GPR39 jest kolejnym celem molekularnym powiązanim z homeostazą dwóch badanych pierwiastków. Po zbadaniu poziomu ekspresji TRPM7 i przeanalizowaniu pozostałych szczegółowych celów badań potwierdzono wyniki publikacji 2, które wskazały na nieselektywne działanie TC-G 1008 w hipokampie.

Podsumowanie i wnioski

Doświadczenia wykonane w ramach przedstawionego cyklu artykułów dostarczyły dodatkowych informacji uzupełniających poszukiwania rzeczywistych mechanizmów leżących u podłoża zjawiska epileptogenezy i kolejno padaczki lekoopornej. Osiągnięte wyniki nie były

w pełni zgodne z założeniami, co podkreśla złożoność tego procesu, uzasadnia stawianie kolejnych pytań i konieczność prowadzenia dalszych badań.

Uzyskane dane mogą sugerować, że nasilenie objawów padaczki może być niepożądanym skutkiem ubocznym przyszłych leków, które będą działać poprzez aktywację GPR39. Chociaż taki lek nie jest obecnie dostępny na rynku, leki przeciwnowotworowe znajdujące się w badaniach klinicznych są agonistami. Opracowywane są także leki agonistyczne, które mają służyć do leczenia innych chorób. Elementy te należy brać pod uwagę w kontekście zastosowania klinicznego leków stosowanych w chorobach współwystępujących u pacjenta z padaczką.

Analiza bibliometryczna i ocena merytoryczna podstawowego osiągnięcia naukowego

Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem wszystkich prac wchodzących w skład podstawowego osiągnięcia naukowego.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania Impact Factor (IF) IF2019/2022 = **30,557**

Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) zgodnie z rokiem opublikowania – **620**

Liczba cytowań wg bazy Web of Science (bez autocytowań) na dzień 11.09.2023: **37** (35 P1, 0 P2, 0 P3, 2 P4)

Liczba cytowań wg bazy Google Scholar (bez autocytowań) na dzień 11.09.2023: **52** (47 P1, 0 P2, 1 P3, 4 P4)

Należy podkreślić znaczący indywidualny wkład Habilitantki w przygotowanie wszystkich publikacji na kolejnych etapach przygotowania hipotez badawczych, planowania i przeprowadzania badań doświadczalnych, opracowania formy graficznej, wykonania analiz statystycznych wszystkich uzyskanych wyników, klinicznych i biochemicznych z ich interpretacją umożliwiającą sformułowanie jasnych wniosków. Przeprowadzenie badań będących tematem publikacji było możliwe dzięki, uzyskanemu przez Habilitantkę, finansowaniu z Narodowego Centrum Nauki (2016/20/S/NZ7/00424 NCN) oraz współpracy międzyośrodkowej. Omówienie wyników przeprowadzonych badań zostały poparte danymi z piśmiennictwa w dziedzinie tematu z ostatnich lat. Należy podkreślić krytyczne omówienie uzyskanych wyników, również tych, które były odmienne od spodziewanych. Szczegółowa analiza i przeprowadzona dyskusja świadczą o wnikliwości Habilitantki, dojrzałości naukowej, umiejętności obiektywnego korelowania założeń i uzyskanych rezultatów.

Uzyskane, w trakcie prowadzonych badań, wyniki mogą sugerować, że nasilenie objawów padaczki może być niepożądanym skutkiem ubocznym działania leków, o potencjalnym mechanizmie działania przez aktywację GPR39. Chociaż taki lek nie jest obecnie dostępny na rynku, leki przeciwnowotworowe znajdujące się w badaniach klinicznych są agonistami. Opracowywane są także leki agonistyczne, które mają służyć do leczenia innych chorób. Elementy te należy brać pod uwagę w kontekście zastosowania klinicznego leków stosowanych w chorobach współwystępujących u pacjenta z padaczką.

5. Inne osiągnięcia, kierunki badań i publikacje wyników.

1. Inne badania związane z sygnalizacją cynkiem:

Przeciwdepresyjne i przeciwłękowe działanie cynku i magnezu - w okresie realizacji pracy doktorskiej w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk Habilitantka uczestniczyła w badaniach dotyczących działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego cynku i magnezu. zostały podsumowane w pracach przeglądowych i w rozdziale w książce wydawnictwa Elsevier.

Partyka A, Jastrzębska-Więsek M, Szewczyk B, Stachowicz K, Sławińska A, Poleszak E, Doboszevska U, Pilc A, Nowak G. Anxiolytic-like activity of zinc in rodent tests. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):1050-5. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70621-1. MNiSW2011=25, IF2011=2.445

Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kucma M, Siwek A, Doboszevska U, Piekoszewski W, Gruca P, Papp M, Nowak G. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Mar;17(3):393-405. doi: 10.1017/S1461145713001089. MNiSW2014=40, IF2014=4.009

Młyniec K, Gawęł M, Doboszevska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, Budziszewska B. Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):187-94. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.009. MNiSW2015=25, IF2015=2.251

Młyniec K, Gawęł M, Doboszevska U, Starowicz G, Nowak G. The Role of Elements in Anxiety. *Vitam Horm.* 2017;103:295-326. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.002. MNiSW2017=20, IF2017=3.286

2. GPR39 jako cel dla leków przeciwdepresyjnych

Na stanowisku post-doc na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium-Medicum, Habilitantka uczestniczyła w badaniach na temat GPR39 jako celu dla nowych, szybko działających leków przeciwdepresyjnych, prowadzonych w zespole pod kierownictwem Prof. Katarzyny Młyniec, będących kontynuacją współpracy rozpoczętej w okresie studiów doktoranckich. Wykonane doświadczenia okazały się podstawą do dalszych badań nad GPR39. Wyniki opublikowano w pracach:

Młyniec K, Siodłak D, Doboszevska U, Nowak G. GPCR oligomerization as a target for antidepressants: Focus on GPR39. *Pharmacol Ther.* 2021;225:107842. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107842. MEiN2021=200, IF2021=13.400

Młyniec K, Doboszevska U, Szewczyk B, Sowa-Kućma M, Misztak P, Piekoszewski, W, Trela F, Ostachowicz B, Nowak G. The involvement of the GPR39-Zn(2+)-sensing receptor in the pathophysiology of depression. *Studies in rodent models and suicide victims. Neuropharmacology.* 2014 Apr;79:290-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.001. MNiSW2014=40, IF2014=3.049.

3. GPR39 jako cel dla nowych leków w różnych obszarach terapeutycznych:

Doboszewska U, Maret W, Wlaż P. GPR39 – an orphan receptor begging for ligands. Drug Discovery Today (artykuł na zaproszenie, w recenzji)

Doboszewska U, Maret W, Wlaż P. GPR39 deorphanization: The long and winding road to eicosanoids and a crosstalk between GPR39 and hedgehog signaling in angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Jul 11;120(28):e2308227120. doi: 10.1073/pnas.2308227120. MEiN2023=200, IF2022=11.1

4. Sygnalizacja cynkiem w COVID-19

Doboszewska U, Wlaz P, Nowak G, Mlyniec K. Targeting zinc metalloenzymes in COVID-19. British Journal of Pharmacology, 2020, 177(21):4887-4898. doi: 10.1111/bph.15199. MNiSW2019=140, IF2020=8.739

5. Pozostałe badania z obszaru neurofarmakologii depresji, lęku i padaczki:

W trakcie stażu podoktorskiego na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, habilitantka uczestniczyła w głównych kierunkach badań zespołu pod kierownictwem Prof. Piotra Wlazia, specjalizującego się w epileptologii przedklinicznej. Poznanie metodyki wykonywania testów i modeli drgawek ostrych i padaczki u gryzoni, a ostatnio także wykorzystanie modelu Danio rerio do badań neurofarmakologicznych, wykorzystana w badaniach własnych będących podstawą publikacji 2,3,4.

6. Wykorzystanie zwierzęcych modeli drgawek i padaczki

Socała K, Nieoczym D, Pieróg M, Wyska E, Szafarz M, Doboszewska U, Wlaż P. Effect of Tadalafil on Seizure Threshold and Activity of Antiepileptic Drugs in Three Acute Seizure Tests in Mice. Neurotox Res. 2018 Oct;34(3):333-346. doi: 10.1007/s12640-018-9876-4. MNiSW2018=25, IF2018=3.311

Socała K, Mogilski S, Pieróg M, Nieoczym D, Abram M, Szulczyk B, Lubelska A, Latacz G, Doboszewska U, Wlaż P, Kamiński K. KA-11, a Novel Pyrrolidine-2,5-dione Derived Broad-Spectrum Anticonvulsant: Its Antiepileptogenic, Antinociceptive Properties and in Vitro Characterization. ACS Chem Neurosci. 2019 Jan 16;10(1):636-648. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00476. MNiSW2019=100, IF2019=4.486

Socała K, Doboszewska U, Wlaż P. Salvinorin A Does Not Affect Seizure Threshold in Mice. Molecules. 2020 Mar 7;25(5):1204. doi: 10.3390/molecules25051204. MNiSW2019=100, IF2020=4.411

7. Wykorzystanie modelu Danio rerio do badania leków przeciwlękowych i przeciwdrgawkowych

Pieróg M, Guz L, Doboszewska U, Poleszak E, Wlaż P. Effects of alprazolam treatment on anxiety-like behavior induced by color stimulation in adult zebrafish. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Mar 2;82:297-306. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.025. MNiSW2018=35, IF2018=4.315

Pieróg M, Socąła K, Doboszewska U, Wyska E, Guz L, Szopa A, Serefko A, Poleszak E, Wlaż P. Effects of new antiseizure drugs on seizure activity and anxiety-like behavior in adult

zebrafish. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;15;427:115655. doi: 10.1016/j.taap.2021.115655. MEiN2021=140, IF2021=4.460

Pieróg M, Socała K, Doboszewska U, Wyska E, Guz L, Szopa A, Serefko A, Poleszak E, Właż P. Effects of classic antiseizure drugs on seizure activity and anxiety-like behavior in adult zebrafish. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;415:115429. doi: 10.1016/j.taap.2021.115429. MEiN2021=140, IF2021=4.460

8. Rola mikrobioty jelitowej w padaczce i depresji

Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Właż P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. MEiN2021=100, IF2021=10.334

Praca na temat mikrobioty powstała w związku ze stażem podoktorskim na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej i stanowiła przyczynek do obrania nowych kierunków badań, które były realizowane w Zakładzie Fizjologii Zwierząt i Farmakologii już po zakończeniu przeze mnie stażu. Artykuł znajduje się w 1% najczęściej cytowanych prac z dziedziny farmakologii/toksykologii w 2023 r., według bazy Web of Science.

9. Rola receptorów serotoninowych 5-HT6 w leczeniu padaczki

W trakcie stażu podoktorskiego Habilitantka wykonywała badania naukowe we współpracy z międzynarodowym zespołem naukowców z Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum, pod kierownictwem Prof. Pawła Zajdla oraz Instytutu Genomiki Funkcjonalnej Inserm/CNRS w Montpellier, pod kierownictwem Prof. Philippe Marin, których celem jest ocena aktywności przeciwdrgawkowej antagonistów receptora 5-HT6.

We współpracy z Katedrą Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Habilitantka uczestniczyła w badaniach:

10. Receptory adenozynowe jako cel w leczeniu depresji

Szopa A, Socała K, Serefko A, Doboszewska U, Wróbel A, Poleszak E, Właż P. Purinergic transmission in depressive disorders. *Pharmacol Ther.* 2021;224:107821. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107821. MEiN2021=200, IF2021=13.400

Szopa A, Poleszak E, Bogatko K, Wyska E, Wośko S, Doboszewska U, Świąder K, Właż A, Dudka J, Wróbel A, Właż P, Serefko A. DPCPX, a selective adenosine A1 receptor antagonist, enhances the antidepressant-like effects of imipramine, escitalopram, and reboxetine in mice behavioral tests. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2018 Dec;391(12):1361-1371. doi: 10.1007/s00210-018-1551-z. MNiSW2018=25, IF2018=2.058

Bogatko K, Poleszak E, Szopa A, Wyska E, Właż P, Świąder K, Właż A, Doboszewska U, Rojek K, Serefko A. The influence of selective A1 and A2A receptor antagonists on the antidepressant-like activity of moclobemide, venlafaxine and bupropion in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2018 Sep;70(9):1200-1208. doi: 10.1111/jphp.12954. MNiSW2018=25, IF2018=2.390

Szopa A, Bogatko K, Serefko A, Wyska E, Wośko S, Świąder K, Doboszevska U, Wlaź A, Wróbel A, Wlaź P, Dudka J, Poleszak E. Agomelatine and tianeptine antidepressant activity in mice behavioral despair tests is enhanced by DMPX, a selective adenosine A_{2A} receptor antagonist, but not DPCPX, a selective adenosine A₁ receptor antagonist. *Pharmacol Rep.* 2019 Aug;71(4):676-681. doi: 10.1016/j.pharep.2019.03.007. MNiSW2019=70, IF2019=2.754

Poleszak E, Szopa A, Bogatko K, Wyska E, Wośko S, Świąder K, Doboszevska U, Wlaź A, Wróbel A, Wlaź P, Serefko A. Antidepressant-Like Activity of Typical Antidepressant Drugs in the Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Mice Is Augmented by DMPX, an Adenosine A_{2A} Receptor Antagonist. *Neurotox Res.* 2019 Feb;35(2):344-352. doi: 10.1007/s12640-018-9959-2. MNiSW2019=70, IF2019=2.992

11. Układ endokannabinoidowy jako cel w leczeniu depresji

Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Wyska E, Szopa A, Doboszevska U, Wlaź P, Wlaź A, Dudka J, Szponar J, Serefko A. Influence of the CB₁ cannabinoid receptors on the activity of the monoaminergic system in the behavioural tests in mice. *Brain Res Bull.* 2019 Aug;150:179-185. 10.1016/j.brainresbull.2019.05.021. MNiSW2019=100, IF2019=3.370

Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Wyska E, Szopa A, Sobczyński J, Wróbel A, Doboszevska U, Wlaź P, Wlaź A, Szponar J, Skałeczki P, Serefko A. Ligands of the CB₂ cannabinoid receptors augment activity of the conventional antidepressant drugs in the behavioural tests in mice. *Behav Brain Res.* 2020 Jan 27;378:112297. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112297. MNiSW2019=100, IF2020=3.332

Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Wyska E, Szopa A, Świąder K, Wróbel A, Szponar J, Doboszevska U, Wlaź P, Wlaź A, Serefko A. Influence of the endocannabinoid system on the antidepressant activity of bupropion and moclobemide in the behavioural tests in mice. *Pharmacol Rep.* 2020 Mar 27. doi: 10.1007/s43440-020-00088-0. doi: 10.1007/s43440-020-00088-0. MNiSW2019=70, IF2020=3.024

12. Wpływ kofeiny na działanie leków przeciwdepresyjnych

Szopa A, Doboszevska U, Herbet M, Wośko S, Wyska E, Świąder K, Serefko A, Korga A, Wlaź A, Wróbel A, Ostrowska M, Terlecka J, Kanadys A, Poleszak E, Dudka J, Wlaź P. Chronic treatment with caffeine and its withdrawal modify the antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors in the forced swim and tail suspension tests in mice. Effects on Comt, Slc6a15 and Adora1 gene expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Dec 15;337:95-103. doi: 10.1016/j.taap.2017.10.020. MNiSW2017=40, IF2018=3.585

Szopa A*, Poleszak E, Doboszevska U*, Herbet M, Świąder K, Wyska E, Serefko A, Wlaź A, Korga A, Ostrowska M, Juś P, Jedynek S, Dudka J, Wlaź P. Withdrawal of caffeine after its chronic administration modifies the antidepressant-like activity of atypical antidepressants in mice. Changes in cortical expression of Comt, Slc6a15 and Adora1 genes.

Psychopharmacology (Berl). 2018 Aug;235(8):2423-2434. doi: 10.1007/s00213-018-4940-6. MNiSW2018=35, IF2018=3.424

We współpracy z II Katedrą i Kliniką Ginekologii w Lublinie Habilitantka uczestniczyła w badaniach na temat:

13. Poszukiwanie nowych możliwości leczenia pęcherza nadreaktywnego, o potencjalnie korzystnym działaniu przy współistniejącej depresji

Wróbel A*, Doboszewska U*, Rechberger E, Wlaź P, Rechberger T. SN003, a CRF₁ receptor antagonist, attenuates depressive-like behavior and detrusor overactivity symptoms induced by 13-cis-retinoic acid in rats. Eur J Pharmacol. 2017 Oct 5;812:216-224. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.07.010. MNiSW2017=30, IF2017=3.040

Wróbel A, Doboszewska U, Rechberger E, Rojek K, Serefko A, Poleszak E, Skalicka-Woźniak K, Dudka J, Wlaź P. Rho kinase inhibition ameliorates cyclophosphamide-induced cystitis in rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017 Jun;390(6):613-619. doi: 10.1007/s00210-017-1361-8. MNiSW2017=25, IF2017=2.238

Wróbel A*, Doboszewska U*, Rechberger E, Bańczerowska-Górska M, Czuczwar P, Poleszak E, Dudka J, Wlaź P, Miotła P, Wlaźlak E, Rechberger T. Blebbistatin, a Myosin II Inhibitor, Exerts Antidepressant-Like Activity and Suppresses Detrusor Overactivity in an Animal Model of Depression Coexisting with Overactive Bladder. Neurotox Res. 2019 Jan;35(1):196-207. doi: 10.1007/s12640-018-9948-5. MNiSW2019=70, IF2019=2.992

Wróbel A*, Nowakowski Ł, Doboszewska U*, Rechberger E, Bańczerowska-Górska M, Wlaźlak E, Zakrocka I, Wlaź P, Semczuk A, Dudka J, Poleszak E. Blebbistatin reveals beneficial effects on the cystometric parameters in an animal model of detrusor overactivity. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2019 Jul;392(7):843-850. doi: 10.1007/s00210-019-01640-3. MNiSW2019=70, IF2019=2.050

6. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

a. University of Strathclyde - praca badawcza rozpoczęta w Wielkiej Brytanii w trakcie studiów magisterskich (czteromiesięczny staż w Instytucie Badania Leków na Uniwersytecie Strathclyde (Strathclyde Institute for Drug Research, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde) w Glasgow, w Szkocji, w ramach programu LLP-Erasmus, pod opieką Prof. Alan Harvey). Habilitantka uczestniczyła w dwóch projektach badawczych: „Poszukiwanie antagonistów receptorów adenylinowych A2A jako struktur wiodących w projektowaniu leków o potencjalnym działaniu neuroprotektoryjnym w udarze niedokrwiennym mózgu”, „Wykorzystanie produktów naturalnych w badaniach przesiewowych potencjalnych leków przeciwnowotworowych (projekt prowadzony we współpracy z Cancer Research UK)”. W ramach pobytu na stypendium Erasmus zaznajamiała się z metodami in vitro.

b. Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk - po powrocie ze stypendium Erasmus, Habilitantka rozpoczęła Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie "Nauki Molekularne dla Medycyny" (Mol-Med) (projekt POKL.04.01.01-00-056/10, współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego – Program Operacyjny Kapitał Ludzki 2007 – 2013). Była też stypendystką projektu „Doctus” Małopolski Fundusz Stypendialny dla Doktorantów, finansowanego przez Europejski Fundusz Społeczny Program Operacyjny Kapitał Ludzki. Badania do doktoratu były współfinansowane z zadania 3.2. projektu POIG.01.01.02-12-004/09-00 Depresja-Mechanizmy-Terapia (De-Me-Ter) w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, Program Operacyjny Innowacyjna Gospodarka. Uczestniczyła również w badaniach objętych działalnością statutową Zakładu Neurobiologii Instytutu Farmakologii PAN. W tym czasie Habilitantka współpracowała z następującymi jednostkami naukowymi:

Akademią Górniczo-Hutniczą im. Stanisława Staszica w Krakowie, Katedrą Fizyki Medycznej i Biofizyki (Prof. Markiem Lankoszem, dr Beatą Ostachowicz), (współpraca w ramach projektów Mol-Med i De-Me-Ter); Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium-Medicum, Zakładem Bromatologii (dr hab. Mirosławem Krośniakiem, mgr farm. Agnieszką Wojtanowską-Krośniak), (współpraca w ramach projektu Mol-Med); Zakładem Farmakologii Instytutu Farmakologii PAN (Prof. Krystyną Gołębiewską, dr Karoliną Noworytą, dr Anną Górską (współpraca w ramach projektu Mol-Med); Zakładem Badań Nowych Leków Instytutu Farmakologii PAN (dr Małgorzatą Hołój) (współpraca w ramach projektu Mol-Med); Narodowym Instytutem Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, Pracownią Proteomiki Klinicznej (współpraca w ramach projektu Mol-Med., nauka metody badawczej MALDI-TOF wraz z dr Martą Gawin z Wydziału Chemii UJ).

Wyniki badań realizowanych w Instytucie Farmakologii PAN zostały opublikowane (z podziałem na tematykę):

Deficyt cynku jako model depresji/ rola niedoboru cynku w depresji:

Doboszewska U, Sowa-Kućma M, Młyniec K, Pochwat B, Hołuj M, Ostachowicz B, Pilc A, Nowak G, Szewczyk B. Zinc deficiency in rats is associated with up-regulation of hippocampal NMDA receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;56:254-63. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.09.013. MNI_{SW}2015=35, IF2015=4.361

Doboszewska U*, Szewczyk B, Sowa-Kućma M, Młyniec K, Rafał A, Ostachowicz B, Lankosz M, Nowak G. Antidepressant activity of fluoxetine in the zinc deficiency model in rats involves the NMDA receptor complex. *Behav Brain Res*. 2015;287:323-30. doi: 10.1016/j.bbr.2015.03.064. MNI_{SW}2015=30, IF2015=3.002

Doboszewska U*, Szewczyk B, Sowa-Kućma M, Noworyta-Sokołowska K, Misztak P, Gołębiewska J, Młyniec K, Ostachowicz B, Krośniak M, Wojtanowska-Krośniak A, Gołębiewska K, Lankosz M, Piekoszewski W, Nowak G. Alterations of Bio-elements, Oxidative, and Inflammatory Status in the Zinc Deficiency Model in Rats. *Neurotox Res*. 2016;29(1):143-54. doi: 10.1007/s12640-015-9571-7. MNI_{SW}2016=25, IF2016=2.942

Depciuch J, Sowa-Kućma M, Nowak G, Szewczyk B, Doboszewska U, Parlinska- Wojtan M. The role of zinc deficiency-induced changes in the phospholipid-protein balance of blood serum in animal depression model by Raman, FTIR and UV-vis spectroscopy. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:549-558. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.180. MNiSW2017=25, IF2017=3.457

Młyniec K, Davies CL, Budziszewska B, Opoka W, Reczyński W, Sowa-Kućma M, Doboszewska U, Pilc A, Nowak G. Time course of zinc deprivation-induced alterations of mice behavior in the forced swim test. *Pharmacol Rep.* 2012;64(3):567-75. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70852-6. MNiSW2012=25, IF2012=1.965

Młyniec K, Budziszewska B, Reczyński W, Doboszewska U, Pilc A, Nowak G. Zinc deficiency alters responsiveness to antidepressant drugs in mice. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):579-92. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71035-1. MNiSW2013=25, IF2013=2.165

Młyniec K, Doboszewska U, Szewczyk B, Sowa-Kućma M, Misztak P, Piekoszewski W, Trela F, Ostachowicz B, Nowak G. The involvement of the GPR39-Zn(2+)-sensing receptor in the pathophysiology of depression. Studies in rodent models and suicide victims. *Neuropharmacology.* 2014;79:290-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.001. MNiSW2014=40, IF2014=3.049

Przeciwdepresyjne i przeciwłękowe działanie cynku i magnezu:

Partyka A, Jastrzębska-Więsek M, Szewczyk B, Stachowicz K, Sławińska A, Poleszak E, Doboszewska U, Pilc A, Nowak G. Anxiolytic-like activity of zinc in rodent tests. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):1050-5. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70621-1. MNiSW2011=25, IF2011=2.445

Pochwat B, Szewczyk B, Sowa-Kucma M, Siwek A, Doboszewska U, Piekoszewski W, Gruca P, Papp M, Nowak G. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Mar;17(3):393-405. doi: 10.1017/S1461145713001089. MNiSW2014=40, IF2014=4.009

Młyniec K, Gawęł M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, Budziszewska B. Essential elements in depression and anxiety. Part II. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):187-94. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.009. MNiSW2015=25, IF2015=2.251

Młyniec K, Gawęł M, Doboszewska U, Starowicz G, Nowak G. The Role of Elements in Anxiety. *Vitam Horm.* 2017;103:295-326. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.002. MNiSW2017=20, IF2017=3.286

c. Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie - po obronie pracy doktorskiej w Instytucie Farmakologii PAN Habilitantka została laureatką konkursu Fuga 5 Narodowego Centrum Nauki (NCN). Odbiła trzyletni staż podoktorski na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, w trakcie którego kierowała realizacją projektu nr 2016/20/S/NZ7/00424 (opiekun Prof. Piotr Wlaź). W trakcie wykonania doświadczeń stanowiących przedmiot projektu 2016/20/S/NZ7/00424 współpracowała z: zespołem Katedry Fizjologii Zwierząt i Farmakologii pod kierownictwem Prof. Piotra Włazia: dr hab. Katarzyną Socałą, dr hab. Dorotą Nieoczym i dr Mateuszem Pierogiem; Uniwersytetem

Jagiellońskim Collegium Medicum: Zakładem Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej (dr Małgorzata Szafarz, Prof. Elżbietą Wyską); Katedrą Farmakobiologii (Prof. Katarzyną Młyniec, Prof. Gabrielem Nowakiem); Instytutem Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk; Zakładem Neurobiologii (dr Anną Rafało-Ulińską, dr hab. Bernadeta Szewczyk); Pracownią Farmakologii i Biostruktury Mózgu (Prof. Marzeną Maćkowiak); Uniwersytetem Medycznym w Lublinie: Katedrą Patofizjologii (dr Aleksandrą Właż), Katedrą Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej (dr hab. Kingą Gawęł), Pracownią Badań Przedklinicznych (dr hab. Anną Serefko, dr hab. Aleksandrą Szopą, Prof. Ewą Poleszak), Katedrą Chemii Analitycznej (dr Jan Sawickim, Prof. Ireneuszem Sową); Zakładem Analizy Śladowej Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, (dr Adamem Sajnogiem, Prof. Danutą Barańkiewicz); Chemical Neuroscience Group, Centre for Molecular Medicine Norway, University of Oslo, Gaustadalléen 21, Forskningsparken, 0349 Oslo, Norway (Prof. Camilla V. Esguerra, dr hab. Kingą Gawęł); crisprnice.eu (dr Olgą Gewartowska, dr Jakubem Gruchotą, Prof. Andrzejem Dziembowskim).

Efektom projektu 2016/20/S/NZ7/00424 są publikacje P2-P4, stanowiące przedmiot podstawowego osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

d. Uniwersytet Jagielloński Collegium-Medicum - po zakończeniu stażu na Uniwersytecie Marii-Curie Skłodowskiej w Lublinie, pracowała na stanowisku post-doc, uczestnicząc w projekcie finansowanym przez NCN, pod kierownictwem Prof. Katarzyny Młyniec (2018/31/B/NZ7/00247, projekt w toku); wyniki zostały opublikowane:

Młyniec K, Siodłak D, Doboszevska U, Nowak G. GPCR oligomerization as a target for antidepressants: Focus on GPR39. *Pharmacol Ther.* 2021;225:107842. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107842. MEiN2021=200, IF2021=13.400

Inna publikacja związana z pracą na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium-Medicum:

Doboszevska U, Wlaz P, Nowak G, Mlyniec K. Targeting zinc metalloenzymes in COVID-19. *British Journal of Pharmacology*, 2020, 177(21):4887-4898. doi: 10.1111/bph.15199. MNiSW2019=140, IF2020=8.739

e. King's College London - jako pracownik Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium-Medicum odbyła dwie krótkoterminowe wizyty w ramach programu Erasmus, poznała metody badawcze wykorzystywane w London Metallomics Facility, pod opieką Prof. Wolfgang Maret. Wyniki współpracy zaowocowały publikacjami: Doboszevska U, Maret W, Wlaz P. GPR39 – an orphan receptor begging for ligands. *Drug Discovery Today* (artykuł na zaproszenie, w recenzji);

Doboszevska U, Maret W, Wlaz P. GPR39 deorphanization: The long and winding road to eicosanoids and a crosstalk between GPR39 and hedgehog signaling in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Jul 11;120(28):e2308227120. doi: 10.1073/pnas.2308227120. MEiN2023=200, IF2022=11.1

7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujących naukę

Działalność dydaktyczna -

- a. Prowadzenie zajęć dydaktycznych na temat „Animal models for anti-cancer drug development” dla studentów anglojęzycznych kierunku Drug Discovery and Development na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM (seminarium) (2023)
- b. Współautorstwo rozdziału w skrypcie dla studentów Wydziału Farmaceutycznego UJ CM na temat wtórnych przekaźników informacji (2022)
- c. Udział w prowadzeniu zajęć dydaktycznych na temat „Neurobiologia i terapia zaburzeń psychicznych” dla studentów V roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM (seminaria) (2012, 2011)
- d. Udział w opiece nad studentami zagranicznymi programu Socrates-Erasmus na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM (2011)
- e. Udział w opiece nad studentami Wydziału Farmaceutycznego UJ CM odbywającymi półroczną praktykę zawodową (2010)

Działalność popularyzująca naukę:

- a. Wykład podczas konferencji organizowanej przez krakowski oddział Młodej Farmacji (sekcję studencką Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego) na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM w Krakowie, współfinansowanej przez firmę Servier, na temat zdrowia mózgu: Cynk w chorobach mózgu – od suplementacji do elementów sygnalizacji cynkiem jako celu dla przyszłych leków (24.05.2023)
- b. Wykład podczas Forum Młodych Naukowców, organizowanym na Wydziale Biologii i Biotechnologii UMCS w Lublinie, na temat pozyskiwania środków na realizację badań naukowych: Młodzi pytają – młodzi i doświadczeni odpowiadają. Panel II: Fajny pomysł – skąd wziąć pieniądze? FUGA – Narodowe Centrum Nauki (21.03.2019)

Habilitantka otrzymała szereg nagród międzynarodowych, krajowych i stypendiów konferencyjnych:

Prowadzone badania w ramach realizacji projektów naukowych 2016/20/S/NZ7/00424 i projektu Mol-Med były podstawą do uzyskania przez Habilitantkę prestiżowych międzynarodowych nagród, przyznanych przez organizacje europejskie i amerykańskie:

2019 r. - nagroda Heinz-Zumkley Prize niemieckiego Towarzystwa ds. Mineralów i Pierwiastków Śladowych (German Society for Minerals and Trace Elements)

2020 r. – nagroda Trainee Professional Development Award

2021 r. – przyznanie pełnego członkostwa w European Academy of Neurology

Nagrody krajowe: 1. Nagroda indywidualna Rektora Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie za wysoko punktowany artykuł naukowy 2018; 2. Nagrody Qualitas/Quantitas,

przyznawane w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, za publikacje naukowe, 2016 i 2015; 3. Wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Programową projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie Nauki Molekularne dla Medycyny 2015, nagroda finansowana przez Europejski Fundusz Społeczny Program Operacyjny Kapitał Ludzki; 4. Stypendium Doctus – Małopolski Fundusz Stypendialny dla Doktorantów 2012-2015, finansowane przez Europejski Fundusz Społeczny Program Operacyjny Kapitał Ludzki 2012-2015

Stypendia konferencyjne przyznane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, przyznane w celu pobytu w zagranicznych ośrodkach badawczych i inne.

Wyniki pracy naukowej były prezentowane podczas licznych konferencji międzynarodowych (m.in. The Society for Neuroscience Annual Meetings, European Academy of Neurology Congresses, European College of Neuropsychopharmacology Congresses), zarówno w sesjach ustnych jak i posterowych. Habilitantka otrzymywała stypendia konferencyjne renomowanych organizacji europejskich (m.in. European Academy of Neurology, European College of Neuropsychopharmacology, German Society for Minerals and Trace Elements); uczestniczyła w wydarzeniach naukowych organizowanych przez uznane instytucje, m.in. European Academy of Neurology Science School (2022) pt. "Pathophysiology of Disorders of the Nervous System". W 2019 r. uczestniczyła w The Brain Prize Meeting organizowanym przez duńską fundację Lundbeck Foundation.

8. Ocena parametryczna i merytoryczna aktywności naukowej

Cały dorobek naukowy dr n. med. Urszuli Doboszewskiej obejmuje: **17** wystąpień ustnych na konferencjach międzynarodowych; **4** wystąpienia ustne na konferencjach krajowych; **15** wystąpień posterowych na konferencjach międzynarodowych; **2** wystąpienia posterowe na konferencjach krajowych; **32** artykuły eksperymentalne; **8** artykułów przeglądowych, **1** list.

Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Odpowiadają im następujące dane naukometryczne:

1. Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny) – **193**
2. Liczba cytowań, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań: **824** wg bazy Web of Science na dzień 11.09.2023; **752** (bez autocytowań) wg bazy Web of Science na dzień 11.09.2023; **1175** wg bazy Google Scholar na dzień 11.09.2023
3. Indeks Hirscha - **17** wg bazy Web of Science na dzień 11.09.2023; **19** wg bazy Google Scholar na dzień 11.09.2023

9. Podsumowanie

Przebieg kariery naukowej dr n. med. Urszuli Doboszewskiej, wyraźnie pokazuje Jej pasję i aktywność naukową, zainteresowanie pracą badawczą, otwartość na rozwiązywanie nowych problemów naukowych, realizowane od okresu studiów. Kandydatka nieustannie pracuje nad swoim rozwojem naukowym, doskonali swoje umiejętności metodyczne i dydaktyczne, podejmując współpracę z ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą. Ma znaczące

doświadczenie w kierowaniu projektami badawczymi. Wybór zakresu zainteresowań związanych z tematyką padaczki i zaburzeń lękowo-depresyjnych, wskazuje na chęć łączenia nauk podstawowych z potencjalnym zastosowaniem wyników w praktyce klinicznej. Habilitantka posiada oryginalny, wartościowy dorobek naukowy na bardzo wysokim poziomie metodycznym i merytorycznym. Jej prace oryginalne wnoszą nowe wartości do wiedzy w wybranej tematyce. Większość prac opublikowała po uzyskaniu stopnia doktora. Jest bardzo dobrym kandydatem na samodzielnego pracownika naukowego.

Przedstawione przez dr n. med. Urszulę Doboszewską osiągnięcie naukowe, stanowiące cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych: jednej pracy przeglądowej i trzech artykułów oryginalnych (w tym jednego artykułu wraz z suplementem), opublikowanych w latach 2019-2023 w czasopismach z listy JCR, spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym. Dr n. med. Urszula Doboszevska jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym w większości opublikowanych prac, ze znaczącym wkładem własnym w opracowanie koncepcji, wykonanie badań oraz przygotowanie manuskryptów. Opublikowane wyniki są wartościowe i stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny z zakresu zainteresowań.

Wniosek końcowy

Na podstawie oceny całokształtu działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz współpracy naukowej dr n.med. Urszuli Doboszewskiej stwierdzam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm).

Ocena podstawowego osiągnięcia naukowego – **pozytywna**

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

Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Centrum Dydaktyczno-Kongresowe Wydziału Lekarskiego w Krakowie o nadanie dr n. med. Urszuli Doboszewskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Dr hab. n. med.

Ewa Nagańska