

Ocena  
Osiągnięć naukowych  
dr n.med. Urszuli Doboszewskiej

Postępowanie jest prowadzone na podstawie zapisu Ustawy o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 roku, w szczególności na podstawie zapisu art. 219ust 1 p 2 i 3.

Oceny dokonano na podstawie dokumentacji dostarczonej przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego

**1.Dane ogólne o habilitantce i przebieg pracy zawodowej**

Dr n.med. Urszula Doboszewska ukończyła studia magisterskie na Uniwersytecie Jagiellońskim w 2010 roku Pracę magisterską pt „Wpływ cynku w teście pływania na receptory glutamatergiczne” wykonała w Katedrze Farmakobiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Pod kierunkiem Prof. dr hab. Gabriela Nowaka. W 2015 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych, biologia medyczna. Praca doktorska wykonana była w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk i na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, na temat: „Ocena neurobiologiczna i farmakologiczna deficytu cynku jako modelu depresji”. Promotorzy: Prof. dr hab. Gabriel Nowak (Instytut Farmakologii PAN) i Prof. dr hab. Wojciech Piekoszewski (Wydział Chemii UJ).

Praca doktorska zrealizowana była 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.

Po obronie doktoratu została laureatką konkursu Fuga 5 Narodowego Centrum Nauki (NCN). Dzięki temu odbyła trzyletni staż podoktorski na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Realizowała w charakterze kierownika projekt Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych nr 2016/20/S/NZ7/00424.

W celu wykonania doświadczeń stanowiących przedmiot projektu współpracowała z zespołem Katedry Fizjologii Zwierząt i Farmakologii z Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium

Medicum, Zakładem Farmakokinetiki i Farmacji Fizycznej, Katedrą Instytutem Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Zakładem Neurobiologii Pracownią Farmakologii i Biostruktury Mózgu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Katedrą Patofizjologii, Katedrą Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Pracownią Badań Przedklinicznych Katedrą Chemii Analitycznej Zakładem Analizy Śladowej Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Współpracowała również z Chemical Neuroscience Group, Centre for Molecular Medicine Norway, University of Oslo, [crisprnmice.eu](http://crisprnmice.eu). Oprócz realizacji badań związanych z projektem 2016/20/S/NZ7/00424. W trakcie stażu podoktorskiego na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie uczestniczyła także w głównych kierunkach badań zespołu pod kierownictwem Prof. Piotra Wlazia, z zakresu epileptologii przedklinicznej i innych badaniach z zakresu neurofarmakologii. Po zakończeniu stażu na Uniwersytecie Marii-Curie Skłodowskiej w Lublinie, w latach 2020-2023 pracowała na stanowisku post-doc w kolejnej jednostce naukowej - na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium-Medicum, w projekcie finansowanym przez NCN, pod kierownictwem Prof. Katarzyny Młyniec (2018/31/B/NZ7/00247, projekt w toku).

**Podsumowując informację o zatrudnieniu w jednostkach naukowych stwierdzam, że habilitantka pracowała w kilku jednostkach naukowych (Instytut Farmakologii PAN, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Uniwersytet Jagielloński Collegium-Medicum w Krakowie), a efektem pracy w każdej z nich są opublikowane artykuły. Zrealizowała kierunek i zalecenia aby młodzi doktorzy kolejne projekty wykonywali w zespołach badawczych poza jednostką, w której uzyskali stopień doktora. Ponadto odbyła wizyty w jednostkach zagranicznych (University of Strathclyde, King's College London). Nawiązane kontakty z naukowcami z tych jednostek, opublikowane artykuły oraz uzyskane nagrody i wyróżnienia, które zostały przyznane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, wskazują na znaczną aktywność naukową habilitantki.**

## **2. Przebieg działalności naukowej**

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, pt.: **Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych.**

Raz jeszcze chciałam podkreślić, że wyniki badań przedstawione w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia, habilitantka uzyskała podczas kierowania projektem, na który uzyskała finansowanie w ramach konkursu Fuga 5 Narodowego Centrum Nauki, pt. Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych (2016/20/S/NZ7/00424).

We wszystkich pracach wchodzących w skład osiągnięcia habilitantka jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym . A co jeszcze ważniejsze twórcą hipotezy badawczej i pomysłodawcą wykonanych doświadczeń.

Zarówno liczba artykułów wchodzących w skład cyklu, podejmowana w publikacjach tematyka jaki i udział procentowy habilitantki w pracach oceniam jako w pełni wystarczający by został on potraktowany jako osiągnięcie naukowe.

Badania, prowadzone przez habilitantkę , dotyczą udziału receptorów związanych z białkami G (ang. *G-protein coupled receptors*, GPCRs) w powstawaniu i leczeniu chorób mózgu w tym depresji i padaczki. Z punktu widzenia epiptologa termin "zaburzenia drgawkowe" może być używany jako ogólne określenie różnych stanów, w których występują napady drgawkowe, takich jak padaczka, ale także inne stany, takie jak gorączkowe drgawki u dzieci, napady wywołane przez urazy mózgu, zaburzenia metaboliczne, czy też niektóre stany neurologiczne i psychiatryczne.

Termin "zaburzenia drgawkowe" może być stosowany, ale w kontekście padaczki, preferuje się często używanie bardziej precyzyjnego określenia "padaczka"i/ lub napad padaczkowy.

W mojej ocenie odrębnym zagadnieniem jest poznanie zagadnienie podłoża molekularnego procesu epileptogenezy , a odrębnym opracowanie leku o nowym mechanizmie działania.

Rola receptora GPR39 w patomechanizmie epileptogenezy nie została jeszcze w pełni zrozumiana, ale badania sugerują, że może odgrywać istotną rolę w regulacji funkcji neuronalnych i może być związana z niektórymi aspektami padaczki. GPR39 to receptor sprzężony z białkiem G, który jest obecny w mózgu, zwłaszcza w obszarach takich jak hipokamp czy kora mózgowa. Badania na zwierzętach sugerują, że aktywacja receptora GPR39 może wpływać na funkcje synaptyczne, plastyczność synaptyczną oraz regulację przepływu jonów w mózgu.

W kontekście padaczki, istnieje kilka hipotez dotyczących roli GPR39. Jedna z nich sugeruje, że aktywacja tego receptora może mieć wpływ na równowagę między pobudzeniem a

hamowaniem w mózgu, co może być istotne w patogenezie napadów padaczkowych. Ponadto, niektóre badania sugerują, że GPR39 może być zaangażowany w procesy zapalne i neuroprotekcyjne, co także może mieć znaczenie w epileptogenezie. W piśmiennictwie znana była koncepcja, że aktywacja GPR39 może stanowić nową strategię farmakologicznego hamowania napadów padaczkowych. Strategia ta nie była jednak zweryfikowana eksperymentalnie. Ponadto, nie była znana rola GPR39 w procesie rozwoju padaczki, czyli w epileptogenezie. Na podstawie powyższych obserwacji sformułowano cele badawcze projektu NCN 2016/20/S/NZ7/00424, którego wyniki przedstawiono w pracach eksperymentalnych wchodzących w skład osiągnięcia.

Hipoteza badawcza zakładała iż aktywacja GPR39 może być wykorzystana do przerywania ostrego napadu padaczkowego, i procesu epileptogenezy czyli padaczki jako stanu przewlekłego .

W pierwszej poglądowej pracy( P1) Doboszewska U\*, Młyniec K, Wlaź A, Poleszak E, Nowak G, Wlaź P. Zinc signaling and epilepsy. *Pharmacol Ther.* 2019;193:156-177. Wydawnictwo Elsevier. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.013. MNiSW2019=200, IF2019=10,557 habilitantka nakreśliła związek pomiędzy konsekwencjami zmian poziomów cynku dla sygnalizacji w przestrzeni zewnątrz lub wewnątrzkomórkowej poprzez wybrane cele molekularne w padaczce. Cynk może działać jako istotny mediator w sygnalizacji komórkowej, wpływając na różne szlaki molekularne związane z regulacją funkcji neuronalnych. Ponadto praca jest często cytowana pod kątem możliwości opracowania nowych metod detekcji wolnego cynku Cynk może wpływać na ekspresję genów związanych z funkcją neuronalną poprzez regulację aktywności transkrypcyjnych czynników regulujących, takich jak CREB (cAMP response element-binding protein) i NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Analiza przeglądu piśmiennictwa pozwoliła na sformułowanie wniosku badawczego mogącego wykazać potencjał terapeutyczny celowania w elementy odpowiedzialne za homeostazę cynkiem i/lub jego sygnalizację w leczeniu padaczki. Konsekwentnie te teoretyczne założenia zostały zrealizowane w badaniach eksperymentalnych opublikowanych w kolejnych publikacjach.

Publikacja druga (P2) Doboszewska U\*, Socąła K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Szafarz M, Gawel K, Rafała-Ulińska A, Sajnóg A, Wyska E, Esguerra CV, Szewczyk B, Maćkowiak M, Barańkiewicz D, Młyniec K, Nowak G, Sowa I, Wlaź, 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

Warto podkreślić, różnorodność zastosowanych modeli badawczych, bowiem wybór odpowiedniego modelu padaczki zależy od konkretnego celu badawczego oraz od typu i mechanizmu padaczki, który chcemy badać. Każdy z tych modeli ma swoje zalety i ograniczenia, i stosuje się je w zależności od potrzeb badawczych. Model ostrych napadów padaczkowych służy do badania natychmiastowej reakcji organizmu na napad padaczkowy, podczas gdy model kindlingu skupia się na stopniowym rozwoju i nasileniu napadów poprzez powtarzające się stymulacje mózgu. Oba modele są używane w badaniach nad padaczką, ale różnią się sposobem wywoływania i charakterem napadów padaczkowych oraz badanymi mechanizmami.

Do badań wykorzystano agonistę GPR39, związek TC-G1008. Wyniki jakie uzyskano a mianowicie nasilenie epileptogenezy poprzez aktywację GPR39, a także nasilenie ostrych napadów są sprzeczne z hipotezą badawczą. Uzyskane dane jednoznacznie wykazały, że TC-G 1008 nasila epileptogenezę indukowaną pentetrazolem u myszy dzikich, ale nie u myszy *Gpr39 knockout*. Zaobserwowany efekt jest więc wywołany działaniem TC-G 1008 poprzez GPR39.

Warto zauważyć, że zrozumienie roli receptorów GPR39 w padaczce może mieć potencjalne znaczenie kliniczne dla opracowania nowych terapii przeciwpadaczkowych lub modulujących te receptory

Założono, że mechanizmem leżącym u podłoża mogą być zmiany w puli cynku wolnego i całkowitego i ekspresja białek szlaku sygnalizacyjnego związanego z receptorem.

Kolejnym etapem realizacji projektu 2016/20/S/NZ7/00424 była ocena wpływu diety niskocynkowej na pobudliwość drgawkową i epileptogenezę w odniesieniu do GPR39.

Pierwiastek ten jest pozytywnym allosterycznym modulatorem dla działania TC-G 1008 W oparciu o dane przedstawione w publikacji przeglądowej dotyczącej związku pomiędzy niedoborem cynku a padaczką zarówno w aspekcie przedklinicznym, jak i klinicznym, w pracy trzeciej (P3) zbadano zależność pomiędzy niedoborem cynku wywołanym dietą, a działaniem TC-G 1008 w wybranych modelach drgawek i padaczki (tTest MEST, model drgawek ostrych MES i model drgawek rozniecanych (kindling pentetrazolowy)) Doboszewska U, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Sajnog A, Szewczyk B, Mlyniec K, Sowa I, Baratkiewicz D, Wlaż P. Dietary Zinc

Differentially Regulates the Effects of the GPR39 Receptor Agonist, TC-G 1008, in the Maximal Electroshock Seizure Test and Pentylentetrazole-Kindling Model of Epilepsy. *Cells*. 2023;12(2):264.

Uzyskano spójne wyniki, że podaż cynku jest czynnikiem modulującym wpływ aktywacji GPR39 na przebieg epileptogenezy i występowanie ostrych napadów

W. kolejnym etapie doświadczeń było wstępne zbadanie, czy GPR39 jest kolejnym celem molekularnym powiązaniem z homeostazą cynku i magnezu. Zaobserwowano

zwiększenie stężenia magnezu całkowitego w surowicy myszy, u których wywołano drgawki ostre MES lub drgawki rozniecane (kindling pentetrazolowy), ale nie u myszy, u których

wywołano drgawki ostre indukowane prądem 6-Hz. Doboszevska U, Sawicki J, Sajnog A, Szopa A, Serefko A, Socala K, Pierog M, Nieoczym D, Mlyniec K, Nowak G, Baralkiewicz D, Sowa I, Wlaz 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. *Cells*. 2022;11(13):1987.

W mojej ocenie uzyskany inny wynik niż w założonej hipotezie badawczej ma olbrzymie znaczenie dla poszerzenia szeroko pojętej wiedzy w dziedzinie neurobiologii. Badanie proepileptogenego działania receptora GPR39 może mieć istotne znaczenie dla zrozumienia mechanizmów powstawania napadów padaczkowych. Może to pomóc w zidentyfikowaniu potencjalnych terapeutycznych celów molekularnych oraz rozwijaniu nowych leków przeciwpadaczkowych, które mogą wpływać na aktywność tego receptora. Analiza wpływu agonistów lub antagonistów receptora GPR39 na rozwój przebiegu napadów padaczkowych w modelu padaczki chemicznej lub genetycznej może dodatkowo wskazać na potencjalny nowy mechanizm epileptogenezy.

Na marginesie pragnę zauważyć jak złożony jest to proces i jak mało jest poznany stąd klinicyści nadal mówią o leczeniu objawowym a nie przyczynowym i nie ma obecnie dostępnego leku przeciwpadaczkowego.

W skład cyklu chodzą prace opublikowane w czasopismach, których standard naukowy jest wysoki i gwarantuje odpowiedni poziom opublikowanych tam prac, których zresztą wartość merytoryczna była oceniana przez recenzentów.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF) ww. artykułów  $IF_{2019/2022}=30,557$

łącna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) ww. artykułów zgodnie z rokiem opublikowania – 620

Liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 (wg JCR): 2

Liczba publikacji w czasopismach należących do Q2 (wg JCR): 2

Liczba cytowań ww. publikacji 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)

**Podsumowując z całym przekonaniem stwierdzam, że oceniane osiągnięcie naukowe jest oryginalnym autorskim dziełem naukowym, w którym wkład habilitantki jest kluczowy, a poziom naukowy wysoki**

### **3. Ocena pozostałych osiągnięć naukowych**

Na dorobek habilitantki składają się 32 artykuły naukowe indeksowane w bazie po doktoracie 5 publikacji przed doktoratem. Cały dorobek doktorantki jest konsekwentnym pogłębianiem wiedzy na temat neurobiologii mózgu ale również konkretnych chorób takich jak depresja czy lęk, znaczenia i roli cynku w chorobach między innymi COVID-19. Świadczą o tym prace we współpracy z zespołem w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, z Katedrą i Kliniką Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium-Medicum, które wykazały przeciwdepresyjne właściwości cynku w aspekcie jego działania w zwierzęcych testach i modelach depresji oraz w aspekcie pozytywnych efektów suplementacji cynkiem terapii przeciwdepresyjnej u pacjentów. Praca na temat mikrobioty w depresji i padaczce powstała w związku ze stażem podoktorskim na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej i stanowiła przyczynek do obrania nowych kierunków badań. Artykuł znajduje się w 1% najczęściej cytowanych prac z dziedziny farmakologii/toksykologii w 2023 r., według bazy *Web of Science*.

Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. Suma *Impact factor* jest imponująca i wynosi 149,381 (a łączny dla wszystkich publikacji wynosi 193)

Prace naukowe są rozpoznawane w literaturze o czym świadczy liczba cytowań publikacji, 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 Indeks Hirscha 17 wg bazy *Web of Science* na dzień 11.09.2023 wynosi 17 , a 19 wg bazy *Google Scholar* na dzień 11.09.2023 827 (wszystkie publikacje)

Liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 (wg JCR): 10

Ponadto habilitantka kierowała 1 grantem i była wykonawcą 3 grantów

O jej statusie naukowym świadczy nie tylko bogata współpraca z innymi ośrodkami ale również recenzowanie prac w czasopiśmie międzynarodowych z wysokim współczynnikiem oddziaływania.

Jej rozwój kariery naukowej może być przykładem właściwej ścieżki młodego naukowca. W trakcie doktoratu pracowała nad projektem badawczym, i zdobywała doświadczenie w prowadzeniu badań doświadczalnych. Brała udział w konferencjach naukowych nawiązując kontakty, które zaowocowały stażami badawczymi w renomowanych laboratoriach.

Aktywnie uczestniczyła w konferencjach naukowych międzynarodowych. Jej osiągnięcia naukowe znalazły uznanie w przyznanych nagrodach. Jest laureatką prestiżowych międzynarodowych nagród, przyznanych przez organizacje europejskie i amerykańskie. W 2019 r. otrzymała nagrodę Heinz-Zumkley Prize niemieckiego Towarzystwa ds. Mineralów i Pierwiastków Śladowych (German Society for Minerals and Trace Elements), przyznawaną młodym naukowcom za wybitne osiągnięcia i publikacje w tej dziedzinie badań. W 2020 r. otrzymała Trainee Professional Development Award, nagrodę przyznawaną młodym badaczom za doskonałość w badaniach naukowych przez największą na świecie organizację zrzeszającą badaczy mózgu oraz klinicystów (neurologów i psychiatrów), The Society for Neuroscience w Waszyngtonie.

#### **4. Wniosek końcowy**

Rozprawa habilitacyjna - cykl powiązanych tematycznie publikacji stanowi Jej osobiste osiągnięcie naukowe i jest istotnym wkładem w rozwój nauk biologicznych i medycznych i jest opracowaniem oryginalnym. Obszerna liczba zaprezentowanych w publikacjach wyników badań, które same w sobie stanowią bardzo cenny wkład w dotychczasowy poziom wiedzy, a poszerzone o interpretację stanowią oryginalny nowatorski wkład w dziedzinę neurobiologii.

Ogólny dorobek habilitantki, oddźwięk jej prac na polu naukowym, i pozostałe jej aspekty działalności naukowej, dydaktycznej i popularyzującej naukę oceniam bardzo wysoko i w pełni spełniające wymogi zdefiniowane ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.



Dr n.med. Urszula Doboszevska jest w pełni zawodowo ukształtowanym pracownikiem nauki, specjalistą w zakresie biologii medycznej, neurofarmakologii doświadczalnej. Imponujący dorobek naukowy oraz przebieg pracy zawodowej zasługują na olbrzymie uznanie. Znakomicie opanowała wiele technik doświadczalnych. Dorobek naukowy po ostatnim awansie naukowym jest znaczący i istotny pod względem wartości naukowej. Działalność naukowa nie zamyka się jedynie w opublikowanych pracach. Na podkreślenie zasługują realizowane granty naukowe a także opisana działalność naukowa i organizacyjna.

W mojej ocenie stanowi to, zgodnie z Ustawą z dnia 20 07 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Przedstawiam zatem wniosek o dopuszczenie dr n.med Urszuli Doboszevskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.