

## **Uchwała**

### **Komisji Habilitacyjnej z dnia 29 kwietnia 2024 roku**

**powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne  
wszczętym na wniosek dr Urszuli Doboszewskiej**

#### **§ 1**

Komisja habilitacyjna, powołana przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne UJ, w dniu 29 kwietnia 2024 r., działając na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742), po zapoznaniu się z recenzjami i dokumentacją wniosku, jednogłośnie stwierdza, że aktywność naukowa oraz osiągnięcie naukowe zatytułowane „Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych” stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej – nauki medyczne i wyraża pozytywną opinię w sprawie nadania dr Urszuli Doboszewskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, uznając spełnienie przesłanek warunkujących nadanie stopnia doktora habilitowanego, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 1-3 wskazanej ustawy.

#### **UZASADNIENIE**

Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały zawierający uzasadnienie stanowi jej integralną część.

#### **§ 2**

Na niniejszą uchwałę nie przysługuje zażalenie. Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

Prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz

.....

(podpis Przewodniczącego )

## Uzasadnienie uchwały

### **Komisji Habilitacyjnej z dnia 29 kwietnia 2024 roku powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne wszczętym na wniosek dr Urszuli Doboszewskiej**

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe pt: „**Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych**” będące cyklem 4 publikacji opublikowanych w:

**Doboszevska 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. **MNiSW2019=200, IF2019=10,557**

**Doboszevska U**, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Szafarz M, Gawel K, Rafało-Ulińska A, Sajnog A, Wyska E, Esguerra CV, Szewczyk B, Maćkowiak M, Barańkiewicz D, Młyniec 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 pentylentetrazole-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**

**Doboszevska U**, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Sajnog A, Szewczyk B, Młyniec K, Sowa I, Barańkiewicz D, Właż 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. *Wydawnictwo MDPI. Cells.* 2023;12(2):264. doi: 10.3390/cells12020264. **MEiN2023=140, IF2022=6,0**

**Doboszevska U**, Sawicki J, Sajnog A, Szopa A, Serefko A, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Młyniec K, Nowak G, Barańkiewicz D, Sowa I, Właż 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**

Łączny Impact Factor powyższego cyklu publikacji IF wynosi 30,557 punktów. Łączna punktacja MNiSW osiągnięcia habilitacyjnego wynosi 620 punktów.

Prace stanowiące cykl publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Urszuli Doboszewskiej są ze sobą powiązane tematycznie i wpisują się w obszar zainteresowań badawczych Kandydatki rozpoczętych Jej rozprawą doktorską. We wszystkich czterech publikacjach dr Doboszevska jest pierwszym autorem, autorem do korespondencji oraz autorem koncepcji artykułu, a także pomysłodawcą wszystkich wykonanych doświadczeń, co zostało potwierdzone przez wszystkich współautorów. Komisja podkreśliła wysoką jakość naukową przedstawionego osiągnięcia habilitacyjnego, udokumentowanego wysokimi parametrami bibliometrycznymi.

Celem podjętych badań było udowodnienie roli receptora GPR39 w patofizjologii padaczki i wykazanie zależnego od aktywacji GPR39 mechanizmu terapeutycznego, który miał posłużyć do zmniejszenia napadów padaczkowych. Doświadczenia wykonane w ramach przedstawionego cyklu artykułów dostarczyły dwóch ważnych i oryginalnych, a jednocześnie nieoczekiwanych rezultatów. Po pierwsze, aktywacja GPR39 powoduje nasilenie procesu rozwoju padaczki *in vivo*. Wniosek opiera się na obserwacji, że agonista tego receptora (związek 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 receptor GPR39. Uzyskany wynik jest przeciwstawny do wyjściowej hipotezy, która zakładała, że aktywacja tego receptora wywołuje efekt przeciwpadaczkowy. Pogłębiono w ten sposób wiedzę na temat patofizjologii drgawek roznieczanych i opisano nowy mechanizm molekularny związany z epileptogenezą, w który zaangażowany jest receptor GPR39. Dane te sugerują również, że potencjalne leki działające poprzez aktywację GPR39 mogą powodować ryzyko wzrostu napadów padaczkowych. Po drugie, uzyskane wyniki dowodzą, że związek TC-G 1008 może działać także poprzez inne niż GPR39 cele molekularne. Wniosek ten opiera się m.in. na analizie ekspresji białek CREB i TRPM7 u myszy *Gpr39 knockout*, która była regulowana podażą związku TC-G 1008, dowodząc w ten sposób braku jego selektywności. Uzyskane dane sugerują, że agonista GPR39 może indukować także inne mechanizmy po podaniu *in vivo*, niezależne od aktywacji receptora GPR39.

Dane eksperymentalne zgromadzone i opisane w ramach osiągnięcia habilitacyjnego umożliwiły sformułowanie wniosku, że TC-G 1008 działa poprzez GPR39, ale także inne cele molekularne. Sugerują one, że niektóre z wcześniejszych efektów przypisywanych TC-G 1008 i aktywacji GPR39 opisanych w literaturze mogą być związane z jego działaniem poprzez receptor 5-HT<sub>1A</sub> i/lub inne cele molekularne. Ma to niebagatelne znaczenie dla interpretacji wyników doświadczeń i płynących z nich konkluzji na temat funkcji GPR39, jak i dla kierunków poszukiwań nowych leków: agonistów/antagonistów receptora GPR39.

Komisja uznała, że wyniki badań przedstawione przez Habilitantkę jako osiągnięcie habilitacyjne są wysoce nowatorskie i wnoszą istotny wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej, tym samym uznając, że Habilitantka w pełni spełnia kryterium określone w artykule 219 ust. 1 pkt 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz 1668 z późn. zmianami).

**Dorobek naukowy** Habilitantki (z wyłączeniem osiągnięcia habilitacyjnego) to 38 prac naukowych (z czego 5 opublikowanych przed nadaniem stopnia doktora), z których 31 to prace oryginalne, zaś 7 to prace pogładowe. Sumaryczny IF ww. prac to 162,381. Łączna liczba cytowań to 967 (899 bez autocytowań), współczynnik Hirscha wynosi 17, zaś prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego zostały zacytowane łącznie już 56 razy (dane na dzień 29 kwietnia 2024 za Web of Science Core Collection). Należy przy tym podkreślić, że jedna z prac, której Habilitantka jest współautorem: *Socala K, Doboszevska 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* znalazła się w 1% najczęściej cytowanych prac z dziedziny farmakologii/toksykologii w 2023 r., według bazy Web of Science (ww. praca ma łącznie 182 cytowania na dzień 29 kwietnia 2024 r.). Komisja podkreśliła znaczny przyrost dorobku naukowego Kandydatki po uzyskaniu stopnia doktora (publikacyjny i konferencyjny), świadczący o dużym zaangażowaniu w prowadzeniu badań, samodzielności w pracy naukowej i jej umiejętnej organizacji. Dorobek naukowy Habilitantki uzupełniają: 21 wystąpień ustnych, 17 wystąpień posterowych oraz 16 recenzowanych materiałów z krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych. Dr Urszula Doboszevska była członkiem trzech zespołów realizujących zadania badawcze projektów finansowanych w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych (jako doktorant lub wykonawca) oraz kierownikiem projektu zatytułowanego „Rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Fuga 5, którego owocem były m.in. prace tworzące osiągnięcie habilitacyjne. Komisja podkreśliła znaczenie skutecznego występowania o środki finansowe przez Kandydatkę, uznając je za kluczowe z punktu widzenia przyszłej pracy naukowej. Habilitantka

odbyła również zagraniczne staże naukowe w University of Strathclyde (Glasgow, Szkocja) oraz King's College (Londyn, Anglia).

Całościowy dorobek naukowy Habilitantki Komisja uznała za oryginalny i wartościowy, wnoszący wiele oryginalnych odkryć do współczesnej wiedzy w zakresie epileptogenezy. Ponadto Komisja zwróciła uwagę na mobilność Kandydatki oraz na umiejętność twórczej współpracy w różnych zespołach badawczych, udokumentowanych publikacjami (w tym: Instytut Farmakologii PAN w Krakowie, Wydział Chemii UJ w Krakowie, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie i Wydział Farmaceutyczny UJCM w Krakowie). Świadczy to o wysokim poziomie merytorycznym i dobrym przygotowaniu metodologicznym Kandydatki. Biorąc powyższe pod uwagę, Komisja stwierdza, iż dotychczasowe osiągnięcia naukowe dr Urszuli Doboszewskiej dowodzą jej eksperckiej wiedzy w zakresie chorób ośrodkowego układu nerwowego i gwarantują sukces w dalszej pracy jako samodzielnego pracownika nauki. Na szczególną uwagę w tym zakresie zasługuje nawiązanie współpracy przez Habilitantkę z grupą badawczą Prof. Wolfganga Mareta z King's College w Londynie, która zaowocowała dwoma wspólnymi publikacjami (list do redakcji opublikowany w PNAS oraz praca przeglądowa w Drug Discovery Today) wskazującymi na możliwość rozwoju dalszej pracy badawczej nad receptorami GPR39.

**Dorobek dydaktyczny i popularyzujący naukę** dr Urszuli Doboszewskiej obejmuje następujące aktywności:

- 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)
- Współautorstwo rozdziału w skrypcie dla studentów Wydziału Farmaceutycznego UJ CM na temat wtórnych przekaźników informacji (2022)
- 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)
- Udział w opiece nad studentami zagranicznymi programu Socrates-Erasmus na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM (2011)
- Udział w opiece nad studentami Wydziału Farmaceutycznego UJ CM odbywającymi półroczną praktykę zawodową (2010)
- 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)
- Wykład podczas Forum Młodych Naukowców, organizowanego 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)

Podsumowując: Komisja jednomyślnie uznała, że osiągnięcia habilitacyjne dr Urszuli Doboszewskiej, jak również jej całościowy dorobek naukowy są wyróżniające. Komisja Habilitacyjna jednomyślnie stwierdziła, że dr Urszula Doboszevska spełnia wymagania do nadania Jej stopnia doktora

habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, tym samym uznając, że Habilitantka w pełni spełnia warunki nadania stopnia doktora habilitowanego określone w artykule 219 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz 1668 z późn. zmianami).

Przewodniczący Komisji:

Prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz

Sekretarz Komisji:

dr hab. Maciej Suski, Prof. UJ

Recenzenci:

dr hab. Joanna Jędrzejczak, Prof. CMKP

Prof. dr hab. Barbara Malinowska

dr hab. Ewa Nagańska

Prof. dr hab. Ewa Obuchowicz

Członkowie:

Prof. dr hab. Marcin Magierowski

Przewodniczący Komisji:

Prof. dr hab. Jędrzej Antosiewicz

.....

Sekretarz Komisji:

dr hab. Maciej Suski, Prof. UJ

.....