



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 30 sierpnia 2024 r.

Recenzja

osiągnięcia naukowego **dr n. farm. Katarzyny Szczepańskiej**
pt. „Receptor H3 histaminowy jako jeden z punktów uchwytu ligandów wielocelowych
w terapii schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego”
będącego **podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego**
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Dr n. med. Katarzyna Szczepańska ukończyła studia magisterskie na kierunku farmacja Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (CMUJ) w 2014 r.

Kolejny etap rozwoju naukowego czyli stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne Kandydatka uzyskała z wyróżnieniem w 2020 r. na podstawie obrony rozprawy doktorskiej pt. „The search for novel histamine H3 receptor ligands in the group of piperazine derivatives” w swojej macierzystej uczelni.

W latach 2020–2021 była zatrudniona jako specjalista w Katedrze Chemii Farmaceutycznej CMUJ, od 2021 r. w tej samej jednostce zajmuje stanowisko wykonawcy badań statutowych. Jednocześnie od 1 października 2020 r. jest asystentem w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe Kandydatki stanowi cykl powiązanych tematycznie publikacji naukowych pod wspólnym tytułem: „Receptor H3 histaminowy jako jeden z punktów uchwytu ligandów wielocelowych w terapii schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego”. Osiągnięcie naukowe składa się z 6 oryginalnych artykułów, opublikowanych w latach 2020–2023. Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor – IF) czasopism, w których zostały przedstawione zgłoszone prace wynosi 31,351, a wartość punktacji wg. listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 750 punktów.

We wszystkich publikacjach dr Katarzyna Szczepańska jest pierwszą autorką, dodatkowo w jednej z nich także autorką do korespondencji. Już na tej podstawie udział Kandydatki w powstawaniu publikacji naukowych zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe można uznać za wiodący, co zostało jeszcze podkreślone w części poświęconej opisowi wkładu własnego w wyżej wymienione publikacje, znajdującej się w dokumentacji habilitacyjnej.

Warto podkreślić, że cykl publikacyjny przedstawiony jako osiągnięcie naukowe stanowi zwarty, jednolity tematycznie zbiór publikacji, wpisujący się w zakres tematyki będącej podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Głównym celem badawczym prac, których wyniki zostały opublikowane w formie artykułów naukowych stanowiących dzieło habilitacyjne jest identyfikacja serii połączeń chemicznych o powinowactwie i spodziewanej aktywności farmakologicznej względem receptorów histaminowych H3 (H3R) oraz innych wybranych celów, takich jak glikoproteina P i receptory sigma-1. Związki wykorzystane w badaniach zostały zaprojektowane i zsyntetyzowane lub wyselekcjonowane z istniejącej biblioteki ligandów H3R uzyskanej przez Habilitantkę w przebiegu wcześniejszej aktywności naukowej. Dodatkowym celem badawczym było także przeprowadzenie przesiewowych badań farmakologicznych *in vitro* i analiza zależności struktura–aktywność wzbogacona badaniami molekularnego modelowania białko–ligand. Kandydatka scharakteryzowała również wybrane parametry podobieństwa struktur metodami *in vitro*, a następnie przeprowadziła ocenę ich aktywności farmakologicznej w badaniach *in vivo* w wybranych modelach zwierzęcych. Ze względu na szeroki zakres prowadzonych prac oraz ich interdyscyplinarność dr Katarzyna Szczepańska wskazała w dokumentacji na współpracę z ośrodkami w kraju o zagranicą, przedstawiając nazwiska osób współpracujących i zakres wykonanych przez nie badań. Przedstawione w dokumentacji prace stanowiące osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o stopień dr n. med. i n o zdr. zostały oznaczone symbolami H1–H6.

Najważniejszym osiągnięciem pracy H1 było zbadanie i opisanie zdolności 18 ligandów H3R do hamowania aktywności glikoproteiny P (Pgp) w teście akumulacji rodaminy. Związki do badań wyselekcjonowano z biblioteki ligandów H3R, scharakteryzowano ich właściwości cytotoksyczne i antyproliferacyjne w teście MTT. Pozwoliło to zidentyfikować cztery pochodne piperazynowe o wysokiej skuteczności hamowania aktywności pompy ABCB1 i jednoczesnym działaniu cytotoksycznym i antyproliferacyjnym w mysich komórkach chłoniaka T. Analizując chemiczną budowę wspomnianych związków Kandydatka wywnioskowała, że grupy tetr-butylova i tert-pentylova bezpośrednio przyłączone do pierścienia aromatycznego odgrywają kluczową rolę w oczekiwanym hamowaniu aktywności pompy ABCB1. Mimo słabego powinowactwa do H3R związki te stanowią cenne narzędzie farmakologiczne w poszukiwaniu nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym (praca H1: *Szczepańska K., Kincses A., Vincze K., i wsp. N-substituted piperazine derivatives as potential agents acting on histamine H3 receptor and cancer resistance proteins. Biorg Med Chem Lett, 2020, 30:127522.*)

W pracy przeglądowej H2 autorzy, z dr Katarzyną Szczepańską na czele, zebrali dostępne w literaturze informacje na temat możliwego działania farmakologicznego ligandów receptorów histaminowych H3 oraz sigma-1 w ośrodkowym (oun) i obwodowym układzie nerwowym. Przeanalizowano także zależności struktura–aktywność dla poszczególnych efektów farmakologicznych, uwzględniając elementy farmakoforowe w strukturze omawianych ligandów, które mogą być wspólne dla obu wspomnianych celów biologicznych. W wyniku przeprowadzonych poszukiwań literaturowych stwierdzono, że zarówno H3R jak i receptory sigma-1 charakteryzuje podobnie wysoka ekspresja w oun, co sprawia, że stanowią one potencjalne cele terapeutyczne. Zidentyfikowanie nowych narzędzi farmakologicznych o wysokim powinowactwie do obu receptorów może doprowadzić do opracowania nowych leków o optymalnym profilu bezpieczeństwa i większej skuteczności niż w przypadku niezależnego stosowania selektywnych ligandów (praca H2: *Szczepańska K., Kuder K.J., Kieć-Kononowicz K. Dual-targeting approach on histamine H3 and sigma-1 receptor ligands as promising pharmacological tools in the treatment of CNS-linked disorders. Curr Med Chem, 2021, 28(15):2974-2995.*)

W dalszym etapie prac Kandydatka wraz z zespołem opublikowała wyniki badania, w którym zaprojektowano i zsyntetyzowano 12 nowych ligandów H3R odnosząc się do struktur znanych wcześniej związków. W celu określenia stopnia wiązania do H3R przeprowadzono testy radioreceptorowe z wykorzystaniem linii ludzkich komórek HEK239. Wykazano ich zdolność silnego wiązania z celem biologicznym. Otrzymane związki poddano następnie badaniom *in vitro* oznaczając powinowactwo do pozostałych typów receptorów histaminowych oraz zbadano aktywność wewnętrzną względem H3R. W następnym etapie oceniono także wszystkie ligandy pod kątem ich wpływu na aktywność izoformy 3A4 cytochromu P450 w celu określenia potencjału interakcji lekowych. Kluczowy element pracy stanowiło zbadanie potencjalnych właściwości anorektycznych związku wybranego na podstawie podobieństwa do innej obiecującej i wcześniej opisanej substancji ocenianej w zwierzęcym modelu otyłości. Wyniki okazały się obiecujące i były zachętą do dalszych badań (praca H3: *Szczepańska K., Pockes S., Podlewska S., i wsp. Structural modifications in the distal, regulatory region of histamine H3 receptor antagonists leading to the identification of the potent anti-obesity agent. Eur J Med Chem, 2021,213:113041*).

W kolejnej publikacji wybrano 20 ligandów H3R, które poddano najpierw analizie powinowactwa do obydwu receptorów sigma. Stwierdzono, że prawie wszystkie związki wykazują to powinowactwo w mniejszym lub większym stopniu. Wspólnym elementem strukturalnym związków jest obecność ugrupowania piperydyny w części zasadowej cząsteczek uznane przez Habilitantkę za kluczowy element budowy chemicznej podwójnych ligandów. W wyniku przeprowadzonych analiz wyłoniono 2 związki do dalszych badań, w których oceniono ich aktywność przeciwbólową w mysim modelu bólu nocycyptywnego. Oba badane ligandy sigma-1 zwiększyły działanie przeciwbólowe związku referencyjnego, co daje podstawę do ich dalszej oceny w modelach bólu (praca H4: *Szczepańska K., Podlewska S., Dichiaro M i wsp., Structural and molecular insight into piperazine and piperidine derivatives as histamine and sigma-1 receptor antagonists with promising antinociceptive properties. ACS Chem Neurosci, 2022:13(1):1-15*).

W publikacji H5 zaprojektowano i zsyntetyzowano serię 16 podwójnych ligandów receptorów histaminowych H3 i sigma-1 zawierających modyfikowane ugrupowanie piperydyny w zasadowej części cząsteczki. Związki otrzymano w reakcjach opisanych w literaturze. Zbadano je szeroko w kontekście ich struktury, właściwości chemicznych i farmakologicznych *in vitro*, a następnie sprawdzono skuteczność 3 wybranych związków w zwierzęcych modelach bólu nocycyptywnego i neuropatycznego. Jedna z badanych substancji wykazała korzystny profil bezpieczeństwa i dużą skuteczność, co potwierdziło możliwość istnienia nowatorskiego mechanizmu przeciwbólowego jakim jest podwójna modulacja receptorów histaminowych H3 i receptorów sigma-1 (praca H5: *Szczepańska K., Karcz T., Dichiaro M. i wsp. Dual piperidine-based histamine H3 and sigma-1 receptor ligands in the treatment of nociceptive and neuropathic pain. J Med Chem, 2023, 66(14):9658-9683*).

W ostatniej pracy przedstawionej do oceny zbadano wpływ antagonistów i agonistów receptora sigma-1 w teście rozpoznawania nowego obiektu jak metody *in vivo* do oceny profilu aktywności wewnętrznej ligandów receptorów sigma-1. W modelu szczurzym stwierdzono istotne różnice wyników badań oceniających pamięć pomiędzy agonistami i antagonistami wspomnianych receptorów. Jednak brak liniowej zależności pomiędzy dawką a uzyskiwana odpowiedzią w przypadku jednego ze związków referencyjnych uniemożliwia zastosowanie wskazanego testu jako metody rutynowej do oceny aktywności funkcjonalnej ligandów receptorów sigma-1 (praca H6: *Szczepańska K., Bojarski A.J., Popik P i wsp., Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. Pharmacol Rep, 2023, 75(5):1291-1298*).

Podsumowując wyniki przedstawione we wskazanych wyżej pracach stanowią istotny wkład w aktualną wiedzę, a zaprojektowane i zsyntetyzowane związki o nowych połączeniach strukturalnych powiększają dotychczasową bazę ligandów receptorów oraz liczbę dostępnych narzędzi farmakologicznych. Nowatorskim elementem przedstawionych badań jest połączenia aktywności względem receptorów histaminowych H₃ oraz receptorów sigma-1, co może stanowić inspirację do dalszych poszukiwań substancji o podobnych działaniach. Bardzo cennym elementem opublikowanych prac jest wykazanie w badaniach przedklinicznych *in vivo* potencjału antynocycyptynowego, co może przełożyć się na postęp w poszukiwaniu nowych leków przeciwbólowych.

Wszystkie prace w cyklu habilitacyjnym mają solidne podstawy metodologiczne, badania zostały rzetelnie przeprowadzone, ich wyniki opublikowane w czasopismach, które są rozpoznawalne i mają istotny współczynnik oddziaływania. Dr Katarzyna Szczepańska wykazała się umiejętnością koordynowania prac zespołu badawczego, jej działalność jako kandydatki do stopnia dr hab. n. med. i n. o zdr. jest w zakresie przedstawionych prac spójna i konsekwentna oraz, co istotne, zwarta czasowo. Ponadto, analiza wkładu dr n. farm. Katarzyny Szczepańskiej w powstanie poszczególnych artykułów wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego wskazuje na jej wiodący udział w ich powstawanie, czyli:

- koordynowanie projektów prowadzących do ich powstania,
- opracowanie koncepcji badań,
- syntetyzowanie lub wybór ligandów dla receptorów histaminowych i receptorów sigma,
- analizę części lub całości wyników,
- przygotowanie abstraktu graficznego oraz wybranych rycin,
- przygotowanie tekstu publikacji i części odpowiedzi na uwagi recenzentów, a w pracy, w której jest autorem korespondencyjnym prowadzenie korespondencji z edytorem czasopisma.

Warto zauważyć fakt uzyskania przez Habilitantkę funduszy na prowadzone przez nią badania, co dodatkowo czyni ją gotową do roli w pełni samodzielnej pracownicy nauki.

Należy także szczególnie podkreślić, że publikacje stanowiące podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w znaczącej części powstały w ramach współpracy między Kandydatką a badaczami z zagranicznych ośrodków naukowych oraz, co warte podkreślenia, z krajową firmą farmaceutyczną prowadzącą także prace z obszaru R&D. To ostatnie uwidacznia realny potencjał aplikacyjny prowadzonych przez dr Katarzynę Szczepańską badań i poszukiwań nowych leków. Wszystkie wskazane w cyklu publikacyjnym prace były finansowane z funduszy zewnętrznych zdobytych w drodze konkursów, w tym z Narodowego Centrum Nauki. W przypadku dwóch publikacji Kandydatka wskazała na grant PRELUDIUM, w ramach którego realizowała badania jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora, kolejne prace ujęte w cyklu powstały już w ramach finansowania z kolejnego uzyskanego przez nią grantu NCN SONATINA.

Ocena dotychczasowego dorobku naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje:

cykl 6 publikacji poświęconych receptorowi H₃ będącemu jednym z punktów uchwytu ligandów wielocelowych w terapii schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego

stanowiący podstawę do ubiegania się o stopnień dr hab. n. med. i n. o zdr. w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

18 inne publikacje, w tym:

9 przed doktoratem, w czasopismach z listy filadelfijskiej o istotnym współczynniku oddziaływania, w 4 Kandydatka jest pierwszą autorką i **9 po doktoracie** (poza wskazanym wyżej cyklem).

Według analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Centrum Informacji Naukowej, Biblioteki i Archiwum Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk sumaryczny współczynnik oddziaływania IF całego dorobku Habilitantki wynosi **112,941 (z czego 31,351 dotyczy prac w cyklu habilitacyjnym); punktacja MNiSW 2380 (z czego 750 punktów dotyczy prac w cyklu habilitacyjnym), Indeks Hirscha 9 (baza ISI Web of Science Core Collection/baza Scopus), a łączna liczba cytowań (bez autocytowań) 98 i 104 według odpowiednio bazy ISI Web of Science Core Collection i bazy Scopus.** Należy wskazać, że publikacje wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego pochodzą z lat 2020-2023, stanowią zatem aktualny, ale także zwarty tematycznie zestaw artykułów opublikowanych w krótkim czasie. We wszystkich pracach w cyklu dr n. farm. Katarzyna Szczepańska jest pierwszym autorem, a w jednej także autorem korespondencyjnym.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Dorobek dydaktyczny

Dr n. med. i n. o zdr. Katarzyna Szczepańska ma doświadczenie dydaktyczne, którego zakres w naturalny sposób wynika z charakteru jej zatrudnienia i prowadzonej przez nią aktywności skupionej na pracach badawczych. W dokumentacji Kandydatka wskazała na współprowadzenie Koła Chemii Medycznej na Wydziale Farmaceutycznym CM UJ, choć nie zawarła w tym miejscu informacji w jakim czasie i w jakim zakresie. Ponadto Kandydatka wykazała 3 wystąpienia ustne dla młodych naukowców Katedry Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych WF CM UJ (jedno w 2021 r., dwa w 2023 r.). W działalność dydaktyczną zostało także włączone, moim zdaniem nieadekwatnie, protokołowanie obrony przebiegu dwóch obron rozpraw doktorskich przeprowadzonych w WF CM UJ. Ta ostatnia aktywność powinna zostać raczej określona jako działalność na rzecz uczelni.

Kandydatka wykazała także w dokumentacji działalność popularyzacyjną, w tym między innymi prezentację tematyki swoich badań na portalach: Platforma Nauki oraz Rzecz o Innowacjach.

W mojej opinii dorobek dydaktyczny i popularyzatorski dr Katarzyny Szczepańskiej wzbogaca przedstawiony wyżej dorobek naukowy. W tym miejscu warto wyrazić uznanie dla działań Kandydatki na rzecz rozwoju młodej kadry naukowej, angażowanie się w działalność dydaktyczną na rzecz studentów zainteresowanych obszarem jej aktywności naukowej.

Dorobek organizacyjny

Dr Katarzyna Szczepańska ma na swoim koncie działania organizacyjne w postaci udziału w komitetach organizacyjnych takich inicjatyw i konferencji jak spotkania Europejskiej Sieci Doktorantów Paula Ehrlicha (Kraków, 2015 r.), zjazd Europejskiego Towarzystwa Badań nad Histaminą (Kraków, 2019 r.), konferencja EFMC-ACSMEDI: Medicinal Chemistry Frontiers (Kraków, 2019 r.) oraz regularne działania organizacyjne na rzecz współpracy z młodymi chemikami, w których mieści się organizacja przesłuchań Polskiego Towarzystwa Chemii Medycznej mających na celu wyłonienie reprezentanta Polski do ogłoszenia komunikatu na zjazdach EFMC Young Medicinal Chemists Symposium w latach 2016, 2019, 2021, 2023.

Należy podkreślić międzynarodowy charakter przedsięwzięć, w które angażowała się organizacyjnie Kandydatka.

Udział w projektach badawczych

Kandydatka do stopnia dr hab. n. med. i n. o zdr. kierowała lub nadal kieruje 4 projektami naukowymi. Pierwszym był projekt celowy uzyskany z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na lata 2017–2019 a jednocześnie w latach 2017–2021 zrealizowała grant PRELUDIUM Narodowego centrum Nauki. Kolejne dwa projekty to SONATINA NCN (od 2020 r.) oraz OPUS NCN (od 2023 r.).

Dodatkowo w latach 2014–2018 uczestniczyła w charakterze wykonawcy w projektach badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych kierowanych przez innych naukowców.

Należy podkreślić bogate doświadczenie dr Katarzyny Szczepańskiej w zakresie kierowania i realizowania projektów badawczych.

Nagrody i wyróżnienia

Dr Katarzyna Szczepańska jest laureatką wielu nagród przyznawanych przez różne gremia, tematycznie związanych z jej działalnością naukową. Na szczególne zauważenie zasługuje uzyskanie przez nią stypendium dla najlepszych młodych naukowców START 2021 Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej. Jest również laureatką Polskiej Nagrody Inteligentnego Rozwoju 2020 w kategorii Naukowiec przyszłości za realizację projektów Sonatina i Preludium poświęconych ligandom receptorów histaminowych i sigma jako narzędziom farmakologicznym w projektowaniu terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego. Warto odnotować, że już na etapie realizowania pracy doktorskiej Kandydatka była doceniana i uzyskiwała trzykrotnie stypendium projakościowe CMUJ dla najlepszych doktorantów, dwukrotnie wygrała Konkurs Towarzystwa Doktorantów UJ na dofinansowanie działalności doktorantów i uzyskała stypendium wyjazdowe, a zwieńczeniem było wyróżnienie jej rozprawy doktorskiej przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne CM UJ w 2020 r.

Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt działalności Kandydatki do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne uważam, że spełnia ona kryteria określone w art. 219 ust 1 pkt.2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z póź. zm.)*.

Osiągnięcia dr. n. med. i n. o zdr. Katarzyny Szczepańskiej i całokształt jej dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego przedstawione w dokumentach oceniam bardzo wysoko. Uważam, że stanowią one znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Należy podkreślić spójność i konsekwencję realizowanych działań zarówno badawczych, dydaktycznych, jak i organizacyjnych.

W związku z powyższym składam wniosek do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie o dopuszczenie dr. n. med. i n. o zdr. Katarzyny Szczepańskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego prowadzących do nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel

Kierownik
Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny