

prof. dr hab. Elżbieta Pękała  
Zakład Biochemii Farmaceutycznej UJ CM  
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Kraków, 22.06.2021

## OCENA

dorobku naukowego ze szczególnym uwzględnieniem osiągnięcia naukowego,  
działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia  
doktora habilitowanego prowadzonym przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii  
im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

### 1. Wykształcenie, uzyskane stopnie naukowe i przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. med. Małgorzata Frankowska ukończyła studia magisterskie na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W latach 2003-2007 była studentką studiów doktoranckich prowadzonych przez Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie uzyskała w 2008 roku na podstawie dysertacji pt. „*Rola receptorów GABA<sub>B</sub> w uzależnieniu kokainowym u szczurów – aspekty behawioralne i neurochemiczne*”, której promotorem była prof. dr hab. Małgorzata Filip. Habilitantka od 2004 roku była zatrudniona kolejno na stanowiskach pracownika inżyniersko-technicznego, asystenta oraz adiunkta w Pracowni Farmakologii Uzależnień, a od 2016 w Zakładzie Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2009-2011 odbyła długoterminowy staż naukowy, podoktorski w Division of Cellular and Molecular Neuroscience, Department of Neuroscience Karolinska Institutet w Sztokholmie (Szwecja), natomiast w 2017 roku staż krótkoterminowy w Zakładzie Badań Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Południowej Karolinie (USA).

### 2. Ocena dorobku naukowego

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej obejmuje łącznie 56 prac oryginalnych oraz 10 prac przeglądowych opublikowanych w czasopiśmie z IF, rozdział w książce pt. „*The Receptors*” Wydawnictwa Springer, 1 patent oraz 67 komunikatów zjazdowych, z których 24 pochodzi ze zjazdów z punktacją (IF=72,283; MNiSW=590). Dorobek naukowy Kandydatki dopełniają ustne wystąpienia przede wszystkim

w języku angielskim w ramach wykładów na zaproszenie (5) i referatów wygłoszonych w trakcie kongresów lub konferencji naukowych (10).

Publikacje dr Frankowskiej są wieloautorskie. Współautorami prac oprócz pracowników macierzystej jednostki są naukowcy z innych ośrodków krajowych oraz zagranicznych, co świadczy o bardzo cennej umiejętności nawiązywania współpracy naukowej przez Kandydatkę i współdziałania w interdyscyplinarnych zespołach badawczych. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania IF, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 228,416; a punktacja MNiSW 3258,5 (przed doktoratem, bez komunikatów zjazdowych, odpowiednio IF=40,814; MNiSW=288). Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zróżnicowanych wartościach IF od 1,029 do 9,723. Prace te były wielokrotnie cytowane w literaturze światowej, według bazy Web of Science Core Collection z dn. 21.12. 2020 roku liczba cytowań wynosiła 1422 (1297 bez autocytowań), a index Hirscha jest równy 20. Powyższe dane wskazują, że pod względem parametrycznym oceniany dorobek jest wybitny i w pełni upoważnia Habilitantkę do ubiegania się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Na wyróżnienie zasługuje skuteczność dr Frankowskiej w pozyskiwaniu środków na działalność naukową oraz zdobywanie doświadczeń w trakcie realizacji licznych grantów i projektów badawczych. Kandydatka kierowała lub współkierowała grantami SONATA finansowanymi przez Narodowe Centrum Nauki oraz uczestniczyła w charakterze głównego wykonawcy lub wykonawcy w krajowych bądź zagranicznych programach badawczych sponsorowanych przez fundusze: Unii Europejskiej, Narodowego Centrum Nauki (OPUS i MAESTRO) oraz MNiSW. Brała także udział jako wykonawca w projektach badawczych realizowanych w ramach współpracy międzynarodowej finansowanych przez Fundację Naukową Instytutu Karolinska w Sztokholmie (Szwecja), Fridrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg (Niemcy), University of Ferrara (Włochy) oraz The Hebrew University of Jerusalem (Izrael). Na duże uznanie zasługuje także Jej udział w realizacji projektów prowadzonych we współpracy z firmami międzynarodowymi: Ryvu Therapeutics, Institut de Recherches Internationales Servier, Polpharma i Solvay.

Potwierdzeniem wysokiego poziomu naukowego Kandydatki było także powierzenie Jej recenzji 20 manuskryptów złożonych w redakcjach czasopism o zasięgu międzynarodowym, takich jak m.in.: *Addiction Biology*, *Journal of Addiction Behaviors*, *Behavioral Brain Research*, czy *European Journal of Pharmacology*.

Badania i duże zaangażowanie w działalność naukową Habilitantki zostały zauważone i wielokrotnie nagradzane, zarówno nagrodami za dorobek publikacyjny, jak również stypendiami stażowymi lub konferencyjnymi.

### **3. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji**

Cykl publikacji stanowiący podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego przez dr n. med. Małgorzatę Frankowską składa się z sześciu prac oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR): *Addictional Biology* (IF=5,929),

*Journal of Pharmacology* (IF = 3,121), *Pharmacological Reports* (IF = 2,754 ), *European Journal of Pharmacology* ( IF = 3,269 ), *International Journal of Molecular Sciences* (IF = 4,556), *Journal of Physiology and Pharmacology* (IF = 2,644).

Prace te są powiązane tematycznie ze sobą, były finansowane głównie z funduszu Narodowego Centrum Nauki w ramach grantów SONTA i MAESTRO oraz środków grantowych Swedish Research Council (04x-715) i Swedish Brain Foundation (Hjärnfonden) Instytut Karolinska w Sztokholmie, zostały opublikowane w latach 2013-2020, a Habilitantka nadała im wspólny tytuł: „*Wpływ wymuszonej abstynencji na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy lub MDMA – przedkliniczne analizy neurochemiczne*”.

Przystawione prace są wieloautorskie, w większości z nich dr Frankowska jest pierwszym autorem, a we wszystkich autorem korespondencyjnym. Kandydatka zadeklarowała, że przy powstawaniu tych prac była odpowiedzialna za przygotowanie koncepcji badań, zaprojektowanie eksperymentów, przeprowadzenie badań behawioralnych, interpretację uzyskanych wyników oraz przygotowanie i poprawę manuskryptów. Oświadczenia współautorów dołączone do dokumentacji zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem MNiSW (Dz. U. z 30.09.2016 r. poz.1586) dodatkowo jednoznacznie potwierdzają Jej wiodącą rolę w tej serii artykułów. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji zgłoszonych do habilitacji wynosi 22,267 co odpowiada 525 pkt. MNiSW.

Głównymi celami badań osiągnięcia naukowego dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej stanowiącego podstawę habilitacji były :

- analiza wpływu wymuszonej abstynencji od samopodawania kokainy i MDMA prowadzonej w różnych warunkach eksperymentalnych na nawrót zachowań poszukiwawczych i zmiany receptorowe,
- analiza neurochemiczna i behawioralna wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej prowadzonej w klatkach eksperymentalnych z wygaszeniem reakcji instrumentalnej u zwierząt z depresją nabytą- receptory GABA<sub>B</sub>
- analiza wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej prowadzonej w klatkach eksperymentalnych z wygaszeniem reakcji instrumentalnej lub klatkach domowych w warunkach izolacji socjalnej szczurów na zmiany w ekspresji genów i białek związanych z prawidłowym funkcjonowaniem komórek glejowych .

Na podstawie uzyskanych rezultatów Habilitantka ustaliła, że spośród różnych warunków środowiskowych podczas wymuszonej abstynencji, wzbogacenie środowiska może być najskuteczniejszą interwencją zmniejszającą głód narkotykowy i nawrót do nałogu wywołany przez bodźce środowiskowe związane z pobieraniem kokainy lub MDMA. Badania przeprowadzone w różnych warunkach eksperymentalnych takich, jak np.: klatka eksperymentalna, wzbogacone środowisko, czy izolacja socjalna wykazały, że wymuszona abstynencja od kokainy lub MDMA zmienia ekspresję i/lub powinowactwo receptorów A<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub>, mGlu<sub>5</sub>. Kandydatka dowiodła, że zaobserwowane zmiany w ekspresji badanych receptorów są specyficzne dla określonego regionu mózgu i są związane z farmakologicznymi i/lub motywacyjnymi właściwościami badanych substancji uzależniających. Uczenie oparte na wygaszeniu reakcji instrumentalnej lub wzbogacone środowisko odwraca u zwierząt

uzależnionych od kokainy i/lub MDMA obserwowane w strukturach podkorowych deficyty receptorów D<sub>2</sub>, mGLU<sub>5</sub> (1-3,6).

Badania przeprowadzone przez dr Frankowską dowiodły także, że agoniści receptorów GABA<sub>B</sub> obniżają właściwości nagradzające kokainy wyrażone jako spadek liczby odpowiedzi na aktywną dźwignię i liczbę infuzji kokainy szczurów SHAM i OBX. Badania potwierdzają udział receptorów GABA<sub>B</sub> w mechanizmie zmian obserwowanych w uzależnieniu od substancji psychostymulującej, jak również udział tych receptorów we współistniejącej depresji. Habilitantka, na podstawie wyników wnioskuje, że rozwój depresji, w przypadku zastosowanego modelu eksperymentalnego jest związany z istotnymi zmianami poziomu podjednostek GABA<sub>B</sub> w mózgu szczurów, a zmiany te są głównie związane z deficytem receptora GABA<sub>B2</sub> (4).

Mając na uwadze fakt, że obok kluczowej roli neuronów zaangażowanych w patofizjologię uzależnień także komórki nieneuronalne, zwłaszcza astrocyty i oligodendrocyty odgrywają ważną rolę w regulacji neuroprzekaznictwa, przewodzenia impulsów nerwowych, metabolizowaniu neuroprzekazników i dostarczaniu metabolitów do funkcji synaptycznych Kandydatka przeprowadziła badania, w których udowodniono, że samopodawanie kokainy znacząco zmniejszyło ekspresję czynnika mieliny i fosfodiesterazy cyklicznych nukleotydów w hipokampie oraz plekstryny i antygenu aktywującego limfocyty T w prądkowiu szczura. W zależności od warunków abstynencji od kokainy (wczesna abstynencja w klatkach eksperymentalnych z wygaszaniem reakcji instrumentalnej lub izolacja w klatce domowej) ekspresja mikrogleju została odpowiednio zwiększona lub nie uległa zmianie. W hipokampie zaobserwowano zmniejszenie ekspresji genów związanych z oligodendrocytami (CYN, MYRF) i regulatorem mikrogleju białak G1 niezależnie od rodzaju abstynencji. Uzyskane wyniki dowiodły, że abstynencja kokainowa wywołuje istotne zmiany w ekspresji genów związane z prawidłowym funkcjonowaniem komórek glejowych, co może sugerować znaczący udział komórek glejowych w zmianach adaptacyjnych mózgu związanych z ekspozycją na kokainę (5).

Analizując osiągnięcie naukowe Autorki należy zwrócić szczególną uwagę na umiejętność wykorzystywania i łączenia wielu różnych metod eksperymentalnych, krytyczną analizę wyników oraz racjonalne wnioskowanie. Podsumowując, uważam, że oceniany cykl publikacji zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego stanowi uwieńczenie osiągnięć naukowych Habilitantki i jest dowodem Jej dojrzałości do prowadzenia samodzielnych badań, jak również umiejętności do kierowania interdyscyplinarnym zespołem.

#### **4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Poza działalnością naukową dr n. med. Małgorzata Frankowska wykazała także zaangażowanie i posiada osiągnięcia w zakresie dydaktycznym i organizacyjnym. Pełniła funkcję promotora pomocniczego w dwóch zakończonych i jednym otwartym przewodzie doktorskim oraz promotora pracy magisterskiej. Wielokrotnie sprawowała opiekę naukową nad stypendystami programu ERASMUS oraz ERASMUS Plus, nad studentami z Wydziałów Farmaceutycznego UJ CM, Biologii i Nauk o Ziemi UJ oraz Zootechniki UR

odbywającymi wakacyjne praktyki naukowe oraz stażystami w czasie pobytów szkoleniowych podnoszących kwalifikacje zawodowe. Trzykrotnie pełniła funkcję członka Komitetu Organizacyjnego Central European Biomedical Congress w Krakowie oraz współprzewodniczyła sesjom naukowym podczas międzynarodowych konferencji naukowych zarówno w kraju, jak i zagranicą.

W latach 2015-2018 była przedstawicielem asystentów i adiunktów w Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, a od 2018 roku do chwili obecnej jest członkiem Komisji Dobrostanu Zwierząt w Instytucie. Habilitantka jest także członkiem kilku towarzystw naukowych, od 2014 roku wchodzi w skład Rady czasopisma *Medicina Internacia Revou/International Medicin Review*.

#### 4. Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego stwierdzam, że Pani dr n. med. Małgorzata Frankowska spełnia wymogi stawiane Kandydatowi do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Od czasu doktoratu istotnie powiększyła dorobek naukowy o wartościowe pozycje liczące się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Konsekwentnie rozwija nowe tematy badawcze, jest rozpoznawanym specjalistą w swojej dziedzinie. Habilitantka posiada umiejętność współpracy z różnymi zespołami badawczymi w kraju i zagranicą. Jest skuteczna w pozyskiwaniu środków finansowych oraz posiada umiejętność planowania i prowadzenia samodzielnych badań.

Uważam, że spełnia wymogi formalne i merytoryczne stawiane w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (D. U. z 2003 r nr 65, poz. 595 z późn. zm) oraz w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (D. U. z 2011 r nr 195, poz. 1165), w związku z artykułem 179 pkt 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018; Przepisy wprowadzające – prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (D. U. z 2018r poz.1669). Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Zakład Biochemii Farmaceutycznej UJ CM

  
prof. dr hab. Elżbieta Pękala  
kierownik

