

Warszawa, 08.08.2025

Dr hab. Anna Beroun
Pracownia Plastyczności Neuronalnej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa

**Ocena osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki
farmaceutyczne dr Irenie Smadze-Maślance**

Sylwetka Habilitantki

Pani Irena Smaga-Maślanka uzyskała tytuł magistra analityki medycznej w Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2010 roku. Jej praca magisterska obroniona z wyróżnieniem była zatytułowana: „Efekty jednorazowych i wielokrotnych podań N-acetylocysteiny w zwierzęcych modelach depresji.” W 2011 roku uzyskała tytuł magistra farmacji w Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, również z wyróżnieniem, za pracę pt. „Wpływ jednorazowych i wielokrotnych podań N-acetylocysteiny lub imipraminy u szczurów na wybrane parametry stresu oksydacyjnego.”

Stopień naukowy doktora uzyskała na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, w 2016 roku. Jej rozprawa doktorska była zatytułowana: „Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji i w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych”. Podczas studiów doktoranckich, Habilitantka, oprócz pracy nad projektem dotyczącym układu endokannabinoidowego w patogenezie depresji (będącym głównym tematem jej badań) zaangażowała się w prace nad dwoma innymi tematami: stresu oksydacyjnego w patogenezie depresji oraz neurotransmisji glutaminianergicznej w modelu uzależnienia od kokainy.

Po uzyskaniu stopnia doktora, w 2017 roku Habilitantka została asystentem w Zakładzie Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej, II Katedry Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego CMUJ. Będąc bardzo aktywną naukowo, zaangażowała się w wiele kolejnych projektów badawczych których tematyka obejmowała m.in.: wpływ leków przeciwdepresyjnych na receptory serotoniny w jądrze półleżącym, neuroprotektoryjne działanie rezerwatolu i kwercetyny, rolę receptorów NMDA w uzależnieniu od kokainy. Następnie, w 2018 roku Habilitantka została adiunktem w Zakładzie Farmakologii Uzależnień, w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie. Kontynuowała tematykę badań nad uzależnieniem od kokainy wykazując rolę neuronalnej syntazy

tlenku azotu w poszukiwaniu narkotyku u szczurów. W ramach wymiany naukowej NAWA, we współpracy z Kliniką Uniwersytecką Erlangen w Norymberdze, w Niemczech badała rolę sfingomielinazy w uzależnieniu od alkoholu i kokainy. Jako promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim mgr Pauliny Dudzik, Habilitantka wykazała u szczurów związek zwiększonej ekspresji receptorów 5-HT_{2A} w hipokampie ze zwiększoną wrażliwością na negatywną informację zwrotną. We współpracy z Katedrą i Zakładem Farmakologii z Farmakodynamiką Uniwersytetu Medycznego w Lublinie badała wpływ mefedronu na uzależnienia, funkcje poznawcze i reakcje na stres u szczurów.

Łącznie, w latach 2012-2023 uczestniczyła (jako wykonawca) w siedmiu grantach Narodowego Centrum Nauki. W 2020 i 2021 roku uzyskała dwa granty NCN (Miniatura oraz Sonata) na własne badania dotyczące wpływu matczynej diety wysokotłuszczowej na zaburzenia mielinizacji i rozwój depresji u potomstwa. Prace w tej właśnie tematyce badawczej stanowią osiągnięcie naukowe będące podstawą postępowania habilitacyjnego dr Ireny Smagi-Maślanki.

Osiągnięcie naukowe

Za swoje osiągnięcie naukowe, pani dr Irena Smaga-Maślanka przedstawiła cykl pięciu, powiązanych tematycznie prac zatytułowany: „Konsekwencje wysokotłuszczowej diety matki dla potomstwa – badania przedkliniczne”. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Praca przeglądowa, zatytułowana: „Understanding the links among maternal diet, myelination, and depression: preclinical and clinical overview” (Cells 2022) będąca częścią cyklu, jest szeroko opracowaną analizą piśmiennictwa na temat związku zaburzeń mielinizacji i patogenezы depresji. Autorka zwraca uwagę na zależność między dietą/niedożywieniem matki, a zaburzeniami rozwoju mózgu u potomstwa, szczególnie procesu mielinizacji, który rozpoczyna się już w życiu płodowym i ma znaczący wpływ dla prawidłowego funkcjonowania przekąźnictwa nerwowego. Autorka w szczególności skupia się na skorelowaniu diety matki z ryzykiem rozwoju depresji u potomstwa, czego wspólnym mianownikiem może być właśnie zaburzona mielinizacja.

Podążając za tym wątkiem, w kolejnej pracy z cyklu, Habilitantka zbadała jakie zmiany u potomstwa wywołuje dieta wysokotłuszczowa ciężarnych i karmiących samic szczura. W badaniach opisanych w pracy: “A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation induced depression-like behavior in offspring and myelin-related changes in the rat prefrontal cortex” (Frontiers in Molecular Neuroscience, 2024), samice w trakcie ciąży i trzech tygodni laktacji karmione były dietą wysokotłuszczową (HFD). U potomstwa, karmionego już standardową karmą (SD), wykazano fenotyp przypominający depresję, mierzony m.in. czasem bezruchu w teście wymuszonego pływania u dorastających i dorosłych osobników. Na poziomie molekularnym, w korze przedczołowej (ale nie w hipokampie) wykazano zmiany w ekspresji 11 genów związanych z

procesem mielinizacji – rozwojem oligodendrocytów oraz strukturalnymi składnikami mieliny. Zmiany te były różne u samic i samców. U samców, zmniejszenie ekspresji białek MOG, MAL i CNPazy (odpowiednio: *myelin oligodendrocyte glycoprotein*, *myelin and lymphocyte protein*, oraz *2'3'-cyclic-nucleotide 3' phosphodiesterase*), kallikreiny 6 oraz transferyny utrzymuje się w dorosłości. U samic zmniejszenie poziomu mRNA genów *Mog*, *Mal*, *Klk6* i *Tf* utrzymuje się zarówno u osobników dorastających i dorosłych, natomiast u dorosłych samic zaobserwowano zmniejszony poziom białka MOG i kallikreiny 6. Zmiany na poziomie molekularnym korelowały ze zmienioną liczebnością oligodendrocytów w korze przedczołowej dorosłego potomstwa – zaobserwowano zmniejszenie dojrzałych i niedojrzałych oligodendrocytów zarówno u dorosłych samców jak i samic. Praca ta pokazuje więc korelację pomiędzy matczyną dietą HFD a utrzymującymi się w dorosłości zaburzeniami mielinizacji, których skutkiem może być depresja.

W kolejnej bardzo ciekawej pracy, zatytułowanej: „Dietary Intervention with Omega-3 Fatty Acids Mitigates Maternal High-Fat Diet-Induced Behavioral and Myelin-Related Alterations in Adult Offspring” (Current Neuropharmacology, 2025), Habilitantka stara się odpowiedzieć na pytanie, czy zmiany mielinizacji wywołane przez dietę HFD są odwracalne. Wykorzystując ten sam model ekspozycji matek na HFD, Habilitantka bada efekty suplementacji kwasów omega-3 w diecie potomstwa na objawy depresji i markery związane z mielinizacją. Po trzech tygodniach laktacji, potomstwo zostało odsadzone od matek, a ich dieta wzbogacona o kwas α -linolenowy (ALA) i podawana od 22 do 63 dnia życia. U dorosłych samców i samic zaobserwowano zmniejszenie objawów anhedonii w teście wymuszonego pływania, w porównaniu do szczurów otrzymujących standardową karmę. Na poziomie molekularnym zaobserwowane zmiany były różne u samców i samic. U samców zaobserwowano normalizację, obniżonej przez HFD ekspresji białek MOG i MAL. U samic normalizacja wykazana była tylko w przypadku białka MOG. Zwiększeniu uległa też liczba niedojrzałych i dojrzałych oligodendrocytów w korze przedczołowej samców i samic. Jednak efekt ten u samic wystąpił tylko w obszarze infralimbicznym, a u samców również w korze prelimbiczej i zakręcie obręczy. Praca pokazuje, iż zaburzenie procesów mielinizacji wywołane przez dietę HFD u matek jest częściowo odwracalne. Dowodzi, iż suplementacja kwasów tłuszczowych takich jak ALA, częściowo normalizuje poziom białek zaangażowanych w formowanie i utrzymanie mieliny.

W kolejnych pracach z cyklu, Habilitantka bada inne procesy, na które wpływ ma dieta wysokotłuszczowa w okresie ciąży i laktacji. W pracy zatytułowanej: „Maternal High-Fat Diet Modulates Cnr1 Gene Expression in Male Rat Offspring” (Nutrients, 2021) Habilitantka przygląda się zmianom epigenetycznym u potomstwa matek narażonych na HFD. Bazując na swoich wcześniejszych odkryciach, dotyczących wpływu leków przeciwdepresyjnych na układ endokannabinoidowy, w tej pracy skupia się na ustaleniu zmian w miRNA wpływających na ekspresję genu kodującego receptor CB1. W pracy zaobserwowano, iż dieta HFD u matek koreluje z obniżeniem ekspresji receptora CB1 w korze przedczołowej potomstwa płci męskiej. Spadek ekspresji może wynikać z podwyższonego poziomu miR-212-5p oraz zwiększonej metylacji

promotora genu *Cnr1*. Co ciekawe, w hipokampie młodocianych samców zaobserwowano iż matczyzna HFD prowadzi do zwiększenia ekspresji mRNA genu receptora CB1, co korelowało ze spadkiem metylacji promotora i obniżonym stężeniem miR-212-5p i miR-154-3p.

W ostatniej pracy z cyklu, zatytułowanej: „A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring” (Behavioural Brain Research, 2023) Habilitantka opisuje wpływ diety wysokotłuszczowej matek podczas ciąży i laktacji na procesy tworzenia się pamięci u potomstwa. Tutaj również zaobserwowane zmiany były zależne od płci, jednak tym razem dotyczyły głównie samic. W badaniach wykazano, że pamięć krótkotrwała, mierzona za pomocą testu rozpoznawania nowych obiektów jest zaburzona u potomstwa płci żeńskiej. U potomstwa obu płci zaobserwowano zmniejszenie poziomu transportera glutaminianu GLT-1 i xCT, ale jedynie u samic wykazano obniżenie ekspresji podjednostek GluN1 i GluN2B receptora NMDA oraz podjednostek GluA2 i GluA3 receptora AMPA oraz obniżenie BDNF.

Podsumowując, cykl prac dotyczy konsekwencji diety wysokotłuszczowej u ciężarnych i karmiących matek na rozwój układu nerwowego potomstwa. Dr Smaga-Maślanka wykazała istotne zależności pomiędzy dietą HFD u matek a fenotypem przypominającym depresję u młodocianego i dorosłego potomstwa. W swoich badaniach Habilitantka zgłębiła trzy potencjalne mechanizmy leżące u podłoża zaburzeń depresyjnych u potomstwa – zaburzenia w przekaźnictwie glutaminianergicznym, zaburzenia w przekaźnictwie endokannabinoidowym oraz upośledzenie procesów mielinizacji. Zmiany te opisała w korze przedczołowej i hipokampie, a więc strukturach związanych m.in. z tworzeniem się pamięci oraz rozwojem depresji. Co więcej, Habilitantka zaproponowała strategię odwrócenia zmian wywołanych przez matczyną HFD, poprzez suplementację kwasów omega-3 u młodocianego i dorosłego potomstwa, co zredukowało objawy anhedonii i przywróciło kontrolny poziom niektórych białek związanych z tworzeniem się i stabilizacją mieliny. W badaniach zastosowano różnorodne techniki badawcze, takie jak testy behawioralne, badania ekspresji genów na poziomie mRNA i białek, analiza miRNA i metylacji oraz obrazowanie.

W moim odczuciu, badania dr Smagi-Maślanki są oryginalne, mają charakter nowatorski i stanowią znaczący wkład w rozwój nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Podjęty przez Habilitantkę temat konsekwencji zdrowotnych niebilansowanej diety jest w dzisiejszych czasach ogromnie ważnym zagadnieniem. Badania prowadzone przez dr Smagą-Maślankę pozwalają zidentyfikować wczesne czynniki biologiczne i środowiskowe wpływające na rozwój układu nerwowego i podatność na zaburzenia psychiczne. Wiedza ta może przyczynić się do opracowania strategii prewencji depresji, które zaczynają się już na etapie życia płodowego. Co więcej, przedstawione badania pokazują istotne różnice wpływu HFD w zależności od płci potomstwa. Jest to bardzo istotny aspekt, szczególnie w kontekście strategii medycyny spersonalizowanej. Nie ulega wątpliwości, że

Habilitantka spełnia kryterium ustawowe nr 2, tj. posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny.

Pozostałe osiągnięcia naukowe

Dr Irena Smaga-Maślanka jest bardzo aktywna naukowo. Łącznie jest autorką lub współautorką 46 prac eksperymentalnych, 11 przeglądowych oraz 3 rozdziałów w podręcznikach. Prezentowała wyniki swoich badań na 34 konferencjach międzynarodowych i 3 krajowych i wygłosiła 9 wykładów. Jest mentorką 6 studentów (praktykantów i stypendystów) oraz promotorką pomocniczą 4 doktorantów. Dr Smaga-Maślanka jest kierowniczką dwóch grantów Narodowego Centrum Nauki (od 2021 roku SONATY, w latach 2020-2021 MINIATURY). W swoim dorobku uczestniczyła również w charakterze wykonawcy w 7 grantach NCN. Jej wybitny dorobek naukowy został doceniony wieloma nagrodami. M. in. cztery jej publikacje uzyskały Nagrodę Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN za najlepsze publikacje w latach 2019, 2021 i 2022. W latach 2020-2023 otrzymała stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców, a w 2023 roku nagrodę im. J.J. Supniewskich za całokształt działalności naukowej. Dr Smaga-Maślanka aktywnie uczestniczy również w działalnościach popularyzatorskich, organizując warsztaty na temat obrazowania zmian ekspresji genów i białek podczas Małopolskiej Nocy Naukowców, oraz wygłaszając wykłady na temat zagrożeń źle zbilansowanej diety matek i konsekwencji u potomstwa i wpływu diety na funkcjonowanie dzieci. Swoje zdolności organizatorskie wykorzystała przy przygotowywaniu konferencji 4th Central European Biomedical Congress w 2021, gdzie również prowadziła jedno z sympozjów. Dodatkowo, aktywnie wspiera funkcjonowanie Instytutu Farmakologii, uczestnicząc kilku komisjach.

Wniosek końcowy

Podsumowując, stwierdzam, iż przedstawione do recenzji materiały związane z osiągnięciem naukowym dr Ireny Smagi-Maślanki spełniają wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.). Przedstawione osiągnięcie naukowe dr Ireny Smagi-Maślanki stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Wobec powyższego, wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dalsze procedowanie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutycznej pani doktor Ireny Smagi-Maślanki.

Z poważaniem



Dr hab. Anna Beroun

