

Dr hab. Tomasz Kowalczyk, prof. UŁ
Katedra Neurobiologii
Tel. (48 42) 66 55 681
Email: tomasz.kowalczyk1@biol.uni.lodz.pl

**Recenzja osiągnięcia naukowego w postępowaniu w sprawie nadania
stopnia doktora habilitowanego dr Alicji Puścian**

W związku z powołaniem mnie na recenzenta w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Alicji Puścian zapoznałem się z osiągnięciem naukowym Kandydatki zatytułowanym „Plastyczność neuronalna jako podstawa elastyczności behawioralnej – od mechanizmów synaptycznych po złożone formy zachowania” jak również z przedstawioną przez Habilitantkę pozostałą działalnością naukowo-badawczą, aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce, a także działalnością dydaktyczną, organizacyjną oraz popularyzatorską i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN moją recenzję.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako wyodrębnione z całości dorobku osiągnięcie naukowe zatytułowane: „*Plastyczność neuronalna jako podstawa elastyczności behawioralnej – od mechanizmów synaptycznych po złożone formy zachowania*” Habilitantka zaprezentowała cykl 6 spójnych tematycznie prac opublikowanych w latach 2020 – 2025. W ramach osiągnięcia cztery publikacje to oryginalne prace eksperymentalne a dwie to ściśle powiązane tematyczne artykuły przeglądowe. Co ważne, Kandydatka jest pierwszą autorką pięciu i autorką korespondencyjną 4 publikacji wchodzących w skład recenzowanego osiągnięcia, a przedstawione oświadczenie

o współautorstwie wyraźnie wskazuje na Jej wiodący udział w publikacjach na wszystkich etapach ich powstawania. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wszystkie prace w prezentowane ramach osiągnięcia naukowego zostały opublikowane renomowanych i wysoko punktowanych (IF od 5,0 do 13,7) czasopismach z listy JCR. O wysokiej randze przedstawionych przez Kandydatkę publikacji świadczy też analiza bibliometryczna: sumaryczny pięcioletni współczynnik wpływu prac wchodzących w skład osiągnięcia wynosi $IF = 54,4$ a liczba cytowań to 55. W mojej ocenie, zaprezentowany cykl publikacji stanowi, zgodny z aktualnymi wymaganiami ustawowymi, spójny cykl artykułów naukowych poruszających istotne zagadnienia z zakresu neurobiologii.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład przedstawionego osiągnięcia naukowego (*Puścian et al., Cell Reports, 2020; IF=8,5*) Habilitantka analizowała zmiany plastyczne zachodzące w pierwszorzędowej korze wzrokowej myszy w odpowiedzi na bodźce sensoryczne. Wykorzystując technikę dwufotonowej mikroskopii in vivo wykazała, że zmiany behawioralne będące wynikiem procesu uczenia się asocjacyjnego związanego z prezentacją bodźców wzrokowych zachodzą, jako efekt plastyczności synaptycznej zależnej od receptorów NMDA. Dowodzi to, iż efekty behawioralne uczenia się mogą być kodowane również w obwodach neuronalnych pól sensorycznych kory mózgowej. Ponadto Habilitantka przedstawiła wyniki wskazujące, iż obserwowane zmiany plastyczne dotyczą nie tylko pobudzających neuronów piramidowych ale również w hamujących interneuronów parwalbumino-pozytywych. Co więcej wykazała, że plastyczne zmiany obserwowane w obwodach neuronalnych pierwszorzędowej kory wzrokowej mają charakter lokalny i nie są związane z aktywnością szlaków nerwowych biegnących do tego rejonu kory sensorycznej z obszaru wzgórza.

Przedmiotem kolejnej publikacji (*Puścian et al., British Journal of Pharmacology, 2021; IF=7,4*) były zmiany plastyczności neuronalnej w jądrach: środkowym i podstawno-bocznym ciała migdałowatego spowodowane podawaniem fluoksetyny (FLX). Habilitantka wykazała, że plastyczność neuronalna w sąsiadujących jądrach ciała migdałowatego zachodzi w przeciwnych kierunkach w odpowiedzi na chroniczne podawanie FLX. W jądrze środkowym ciała migdałowatego Habilitantka zaobserwowała obniżenie poziomu metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9), kluczowego enzymu, którego aktywność związana jest z możliwością powstawania strukturalnych i funkcjonalnych zmian połączeń synaptycznych. W przeciwieństwie do jądra środkowego, w jądrze podstawno-bocznym ciała

migdałowatego ekspozycja zwierząt na FLX nie miała wpływu na poziom MMP9, prowadziła natomiast do zwiększenia plastyczności wyrażającej się rozluźnieniem sieci okołoneuronalnych macierzy zewnątrzkomórkowej otaczających neurony hamujące struktury. Co ciekawe, badania behawioralne pozwoliły na wykazanie, że zmianom obserwowanym przez dr Puścian w badanych jądrach towarzyszą negatywne efekty behawioralne związane z anhedonią oraz zaburzeniem zdolności uczenia opartego na bodźcowaniu pozytywnym. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż uzyskane przez Habilitantkę wyniki, poza niewątpliwym walorem poznawczym, mogą mieć również potencjalne znaczenie kliniczne w kontekście szerokiego stosowania fluoksetyny w farmakoterapii psychiatrycznej.

W następnej publikacji (*Puścian et al., Molecular Psychiatry, 2022; IF=11,1*) Habilitantka skupiła się na próbie odwrócenia negatywnych zmian poznawczych i behawioralnych oraz zmian plastycznych obserwowanych jądrze środkowym ciała migdałowatego w efekcie chronicznego podawania fluoksetyny i manifestujących się nieprawidłową aktywnością MMP-9. Wykorzystując szczep myszy pozbawionych funkcjonalnej kopii genu *Fmr 1* (zwierzęcy model zespołu łamliwego chromosomu X (FXS), w którym obserwowana jest deregulacja aktywności MMP-9) dr Puścian wykazała, iż zastosowanie celowanej terapii wykorzystującej polimerowe nanocząstki uwalniające białko TIMP-1 (selektywny inhibitor MMP9) prowadzi do powrotu zdolności uczenia się opartego na nagrodzie. Co istotne, wprowadzona przez Habilitantkę terapia związana była z selektywną poprawą elastyczności poznawczej zwierząt z nokautem *Fmr 1*, nie mając wpływu na charakterystyczne dla FXS deficyty w zachowaniach społecznych. Przeprowadzone analizy mikroskopowe i elektrofizjologiczne pozwoliły na stwierdzenie, iż zastosowana terapia TIMP-1 prowadzi do normalizacji morfologii i gęstości kolców dendrytycznych w jądrze środkowym ciała migdałowatego oraz powrotu zdolności generowania prawidłowego długotrwałego wzmocnienia synaptycznego.

Czwarta publikacja wchodząca w skład recenzowanego osiągnięcia (*Puścian et al., Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2022; IF=8,7*) ma charakter przeglądowy. W pracy omówiony został wpływ różnorodnych czynników egzogennych i endogennych na elastyczność interakcji społecznych u ssaków społecznych. Szczególna uwaga została zwrócona na mechanizm uczenia społecznego, umożliwiającego kształtowanie zmian w zachowaniu w oparciu o interakcje społeczne, bez konieczności bezpośredniego doświadczenia.

Zagadnienia omawiane artykule przeglądowym stanowią bezpośrednie wyjście do tematyki kolejnej pracy oryginalnej umieszczonej w osiągnięciu naukowym Habilitantki (*Winiarski et al., Science Advances, 2025; IF=13,7*), która dotyczy mechanizmów neuronalnych będących podstawą uczenia społecznego. Dr Puścian wykazała, że upośledzenie zależnych od MMP-9 mechanizmów plastyczności w sieciach neuronalnych kory przedczołowej (po zastosowaniu nanocząstek uwalniających TIMP-2) prowadzi do osłabienia zdolności reorganizacji zachowań zwierząt w odpowiedzi na grupowe sygnały społeczne. Co istotne Habilitantka wykazała że mechanizmy plastyczne zachodzące w korze przedczołowej są podstawą nie tylko indywidualnego uczenia społecznego, ale również do ciągłych, dynamicznych zmian zachodzących w strukturach społecznych, których dane zwierzę jest elementem.

Ostatnia praca będąca częścią ocenianego osiągnięcia ma ponownie charakter przeglądowy (*Puścian i Knapska, iScience, 2022; IF=5,0*). W publikacji tej szczegółowo przeanalizowane zostały techniki wykorzystywane w badaniach neurobiologicznych do oceny zmian behawioralnych obserwowanych u badanych zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem potrzeby stosowania narzędzi umożliwiających monitorowanie długotrwałych, subtelnych zmian behawioralnych opartych na interakcjach społecznych zachodzących w grupach.

Podsumowanie. Przedstawiony do recenzji cykl 6 publikacji rozumianych jako osiągnięcie naukowe oceniam bardzo wysoko. Ogromnym atutem recenzowanego osiągnięcia jest to, że prace wchodzące w jego skład, opublikowane zostały w prestiżowych czasopismach o wysokim spółczynniku oddziaływania i zgodnie z wymogami, charakteryzują się spójnością tematyczną. Habilitantka podeszła do zjawiska plastyczności neuronalnej w sposób niezwykle szeroki analizując jego mechanizmy od poziomu molekularnego aż po złożone interakcje społeczne będące jego wynikiem. Szczególną uwagę pragnę zwrócić na fakt, że dr Puścian wykazała się przy powstawaniu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego zarówno dużą kreatywnością jak i bardzo wysokiej klasy umiejętnościami eksperymentalnymi i analitycznymi. Reasumując, należy stwierdzić, że przedstawione do oceny osiągnięcie habilitacyjne dr Alicji Puścian w pełni uzasadnia nadanie Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Ogólny dorobek naukowy

Całościowy dorobek publikacyjny dr Alicji Puścian, składający się z przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku, obejmuje 22 artykuły z listy JCR, w tym 15 opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora, których sumaryczny pięcioletni Impact Factor 145,1, liczba cytowań 178 (w tym 162 bez autocytowań), a indeks H ma wartość 8. Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie prace opublikowane zostały w czasopismach o dużej renomie i wysokim poziomie naukowym. Doktor Puścian była ponadto uczestniczką licznych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych podczas których wygłosiła 22 referaty. W ciągu całej swojej kariery naukowej Habilitantka był kierownikiem 3 projektów badawczych, w tym grantu Narodowego Centrum Nauki Sonata oraz dwóch projektów realizowanych w prestiżowych jednostkach zagranicznych (Duke University i Yale University). Dodatkowo w przypadku 4 innych projektów polskich i zagranicznych Habilitantka pełniła funkcję wykonawczą. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż dr Puścian była wiodącym członkiem zespołu, który uzyskał międzynarodowy patent „*Ecologically relevant system and a method for testing spontaneous social interactions in group-housed mice*”. Za swoją działalność naukową Habilitantka otrzymała również kilkanaście nagród i wyróżnień fundowanych przez instytucje zarówno polskie jak i zagraniczne, w tym Komisję Fulbrighta, European Brain & Behavior Society, Okinawa Institute of Science and Technology, Polskie Towarzystwo Badań Układu Nerwowego czy Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, iż Pani dr Puścian w sposób bardzo aktywny i konsekwentny stara się podnosić swoje kompetencje naukowe, o czym świadczy imponująca liczba szkoleń i kursów w których uczestniczyła na przestrzeni ostatnich lat.

Podsumowanie. Ogólna ocena całości dorobku naukowego Habilitantki nie budzi zastrzeżeń ani pod względem liczebności ani jakości. Dr Alicja Puścian publikuje w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, liczba cytowań wskazuje, że jej prace są „zauważane” w świecie naukowym. Ponadto, liczba projektów badawczych, którymi kierowała i w których współuczestniczyła jednoznacznie wskazuje, że jest osobą kreatywną i umiejącą zainteresować swoimi ideami naukowymi niezależnych fundatorów, a liczba szkoleń i kursów, których była uczestniczką wskazuje na ciągłe dążenie Habilitantki do doskonalenia swojego warsztatu badawczego. W związku z powyższym ogólny dorobek naukowy Pani dr Alicji Puścian oceniam bardzo wysoko.

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej instytucji naukowej

Doktor Alicja Puścian rozpoczęła swoją karierę naukową w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN, gdzie w roku 2011 rozpoczęła prace związane z przygotowaniem rozprawy doktorskiej. W trakcie trwania studiów doktorskich Habilitantka odbyła półtoramiesięczny staż badawczy w Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research w Szwajcarii, pod kierunkiem prof. Pico Caroniego. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka została zatrudniona w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN na stanowisku specjalisty badawczo-technicznego w laboratorium prof. Leszka Kaczmarka. Po roku rozpoczęła ponad dwuletni staż podoktorski w Department of Neuroscience, Yale University pod kierunkiem prof. Mikea Higleya. Po zakończeniu stażu podoktorskiego dr Puścian przez 2 lata pracowała na stanowisku naukowo badawczym w Centrum Doskonałości Badań nad Plastycznością Neuronálną i Chorobami Mózgu (BRAIN CITY) pod kierunkiem dr hab. Eweliny Knapskiej. Od roku 2022 Habilitantka zatrudniona była w ponownie w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, na stanowisku adiunkta, a w roku 2023 odbyła półtoramiesięczny staż w Centre for Advanced Hindsight w Duke University, jako stypendystka Fundacji Fulbrighta.

Podsumowanie. Pani dr Alicja Puścian, na każdym etapie swojej kariery naukowej współpracowała z wieloma wiodącymi jednostkami naukowymi, zarówno polskimi, europejskimi jak i amerykańskimi. Jej aktywność na tym polu oceniam jednoznacznie pozytywnie.

Działalność dydaktyczna, ekspercka, organizacyjna i popularyzująca naukę

Mimo iż dr Alicja Puścian w trakcie swojej kariery naukowej nigdy nie była zatrudniona na stanowisku dydaktycznym czy naukowo-dydaktycznym, to jej zaangażowanie na tym polu jest wyraźne. Habilitantka prowadziła liczne wykłady dla studentów zarówno uczelni polskich jak i zagranicznych. Angażowała się również w prowadzenie warsztatów naukowych, a nawet lekcji dla uczniów. Doktor Puścian była promotorką pomocniczą trzech doktoratów, sprawowała również opiekę naukową nad dziesięcioma magistrantami i trzema studentami studiów licencjackich. Habilitantka jest aktualnie recenzentką grantów Polsko-Amerykańskiej Komisji Fulbrighta, a w latach 2018-19 była recenzentką aplikacji w programie Synapses – Yale Extramural Seminars. Habilitantka może pochwalić się również znaczącym dorobkiem

organizacyjnym realizowanym między innymi w Radzie Samorządu Doktoranckiego Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Radzie Samorządu Doktoranckiego Polskiej Akademii nauk, Women in Science at Yale, Yale Postdoctoral Association, Women for Science, Komisji Równości Płci Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Polskim Towarzystwie Badań Układu Nerwowego czy Polsko-Amerykańskiej Komisji Fulbrighta. Dr Puścian jest także bardzo aktywna na polu popularyzacji nauki prowadząc liczne wykłady, występując w mediach, podcastach, debatach i dyskusjach.

Podsumowanie. Działalność dydaktyczną, ekspercką, organizacyjną i popularyzatorską, dr Alicji Puścian oceniam pozytywnie.

Wniosek końcowy

Przedstawiane osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę do wszczęcia postępowania habilitacyjnego dr Alicji Puścian pt. „Plastyczność neuronalna jako podstawa elastyczności behawioralnej – od mechanizmów synaptycznych po złożone formy zachowania” oceniam jednoznacznie pozytywnie. Również Jej pozostały dorobek naukowy, aktywność naukową w więcej niż jednej jednostce, działalność dydaktyczną, organizatorską i popularyzującą naukę oceniam bardzo wysoko. Stwierdzam, że osiągnięcie naukowe Habilitantki i jej pozostały dorobek, spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 i 2 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) i przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN wniosek o nadanie dr Alicji Puścian stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Tomasz Kowalczyk