



Skępeżyj
Hjm

Recenzja

dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej doktora nauk medycznych Agnieszki Anny Piechal, będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

I. Dane biograficzne

Pani dr n. med. Agnieszka Anna Piechal uzyskała tytuł zawodowy lekarza medycyny na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) w 1993 roku. W 1994 roku została zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej ówczesnej Akademii Medycznej w Warszawie. W 2002 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych na I Wydziale Lekarskim tej samej uczelni na podstawie dysertacji pt.: „Wpływ suplementacji cynku na procesy uczenia się i konsolidacji pamięci u szczurów”, której promotorem była dr hab. n. med. Ewa Widy-Tyszkiewicz. Od tego roku pracowała na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego, a od 2020 roku na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego. W międzyczasie jako lekarz medycyny odbyła wymagany staż podyplomowy w Szpitalu Wolskim im. A. Gostyńskiej w latach 1993-1994. Ponadto podwyższyła swoje kwalifikacje zawodowe zdobywając kolejne stopnie specjalizacji lekarskich - jest specjalistą pierwszego stopnia z zakresu farmakologii (2001 r. – opiekun: dr hab. n. med. Ewa Widy-Tyszkiewicz), specjalistą z zakresu neurologii (2013 r. – opiekun: prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska) oraz specjalistą z zakresu farmakologii klinicznej (2019 r. - opiekun: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel). Niewątpliwie te elementy wiedzy i umiejętności lekarskiej spowodowały, że dr Agnieszka Piechal została zatrudniona w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie od 2007 roku (najpierw na stanowisku asystenta, a od 2013 roku - starszego asystenta), co zaowocowało włączeniem jej do badań klinicznych u pacjentów z chorobą Wilsona. W ramach tej działalności powstały cztery publikacje opublikowane w specjalistycznych czasopismach naukowych, których dr Agnieszka Piechal jest autorką i współautorką (1. Antczak-Kowalska M, Członkowska A, Eyileten C, Palejko A, Cudna A, Wolska M, **Piechal A**, Litwin T. Autoantibodies in Wilson disease: Impact on clinical course. *JIMD Rep.* 2022; 63(5):508-517. 2. **Piechal A**, Bembenek J, Baranowska A, Litwin T, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Olfactory dysfunction in patients with Wilson's Disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2023; 57(2): 212-218. 3. Misztal M, Członkowska A, Cudna A, Palejko A, Litwin T, **Piechal A**, Kurkowska-Jastrzębska I. Impact of treatment on blood-brain barrier impairment in Wilson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2023; 57(4): 379-386. 4. Członkowska A, Niewada M, Litwin T, Krainiński L, Skowrońska M, **Piechal A**, Antos A, Misztal M, Khanna I, Kurkowska-Jastrzębska I. Seven decades of clinical experience with Wilson's disease: Report from the national reference centre in Poland. *Eur J Neurol.* 2024; 31(11): e15646). Podjęta ww. współpraca zaowocowała więc wiedzą i umiejętnościami, które Habilitantka mniej lub bardziej bezpośrednio wykorzystywała do prowadzenia badań wykonywanych przez Nią w macierzystej jednostce tj. Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM, spełniając tym samym wg mojej opinii **warunek prowadzenia badań w 2 jednostkach naukowych.**

Pani dr Agnieszka Piechal jest zastępcą redaktora naczelnego czasopisma „MS Report” od 2018 roku. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, w którym w latach 1995-2001 pełniła rolę skarbnika Warszawskiego Oddziału, a w latach 2019-2021 była sekretarzem. Jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Pani dr n. med. Agnieszki Piechal jest spójny w tym sensie, że koncentruje się wokół oceny aktywności zachowania zwierząt doświadczalnych z wywołanymi dysfunkcjami Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN), często w połączeniu z pomiarami stężeń

amin biogennych oraz aminokwasów w mózgach szczurów oraz poszukiwaniern nowych mechanizmów działania znanych leków czy substancji pochodzenia roślinnego w modelach doświadczalnych związanych z oddziaływaniem na OUN. Należy podkreślić, że Habilitantka zajmuje się też badaniami klinicznymi związanymi z chorobami neurologicznymi (np. choroba Wilsona), o czym wspomniano już wcześniej.

Główne osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Anny Piechal, które jest podstawą do wniosku o stopień naukowy doktora habilitowanego, składa się z cyklu czterech oryginalnych prac doświadczalnych oraz jednej pracy przeglądowej, opublikowanych w latach 2012-2025 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF= 13.287**.

Poza cyklem publikacji wybranych jako podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego znajduje się jeszcze 41 (33 z IF oraz 8 bez tego współczynnika wpływu) publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku wpływu **IF=96.149** (wg załączonych danych bibliometrycznych). Ponadto dr Agnieszka Piechal w okresie po uzyskaniu stopnia doktora była autorką i współautorką ogółem 33 prac poglądowych, przeglądowych i prac stanowiących opisy przypadków (3 prace z **IF=8.354** oraz 29 bez tego współczynnika wpływu). Natomiast przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitantka opublikowała 2 prace oryginalne, 2 poglądowe oraz 2 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism o łącznym współczynniku wpływu **IF=3.280**.

Ponadto dr n. med. Agnieszka Piechal jest wymieniana jako uczestnik grupy roboczej w obszernej publikacji dotyczącej stosowania wybranych środków chelatujących w leczeniu choroby Wilsona (Schilsky M, Czlonkowska A, Zuin M, Cassiman D, Twardowschy C, Poujois A, de Assis A, Gondim F, Denk G, Cury R, Ott P, Moore J, Ala A, D'Inca R, Couchonnal-Bedoya E, D'Hollander K, Dubois N, Kamlin C, Weiss K, CHELATE trial investigators, **Piechal A** [uczestnik grupy roboczej]. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(12):1092-1102) o współczynniku **IF=35.700**.

Ocena parametryczna całego dorobku to IF=125.806 i punktacja MNiSW=3090 (wg załączonych danych bibliometrycznych).

Przed uzyskaniem stopnia doktora Pani dr n. med. Agnieszka Piechal przedstawiała doniesienia jako autorka i współautorka na 12 konferencjach o zasięgu krajowym. Po uzyskaniu stopnia doktora przedstawiała wyniki swoich badań na 19 zagranicznych konferencjach naukowych oraz 63 doniesienia na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych organizowanych w Polsce.

Publikacje Pani dr n. med. Agnieszki Anny Piechal według załączonej analizy bibliometrycznej na dzień 11 marca 2025 roku były cytowane **794/918** razy (wg Web of Science/Scopus), **indeks Hirscha** wynosił **19/20** (odpowiednio).

Prace te wzbudzają zainteresowanie naukowców i są ciągle aktualne, bowiem całkowita liczba cytowań wzrosła ostatnio do **1004** (wg Scopus - na dzień 17.11.2025).

a/działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia doktora

Pierwsze prace z autorstwem Habilitantki zostały opublikowane w zakresie tematyki związanej z wpływem podawania jonów metali na procesy pamięci i uczenia u zwierząt doświadczalnych (Widy-Tyszkiewicz E, **Piechal A**, et al. Tellurium-induced cognitive deficits in rats are related to neuropathological changes in the central nervous system. *Toxicology Letters*. 2002;131(3):203-214) W tym okresie była też współautorką prac z zakresu fitofarmakologii doświadczalnej związanych z działaniem na OUN (Widy-Tyszkiewicz E, **Piechal A**, et al. Long term administration of Hypericum perforatum improves spatial learning and memory in the water maze. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2002;25(10):1289-1294). Wynika z tego, że w tym czasie, zapewne pod wpływem promotora pracy doktorskiej, którym była dr hab. Ewa Widy-Tyszkiewicz zajmowała się przede wszystkim oceną zachowania zwierząt

laboratoryjnych (badania farmakodynamiczne) związanych z działaniem jonów metali jak i roślin leczniczych na OUN w warunkach doświadczalnych.

b/ działalność naukowa po uzyskaniu stopnia doktora

Od uzyskania stopnia doktora działalność naukowa dr Agnieszki Piechal była bardziej zróżnicowana, choć pojawiają się w niej wątki widoczne w poprzednim okresie jak np. badania związane działaniem jonów metali czy substancji pochodzenia roślinnego.

W zakresie oddziaływania jonów metali takich jak mangan czy cynk badanych zwłaszcza w aspekcie ich wpływu na OUN, stwierdzała negatywne działanie soli manganu na procesy pamięci i uczenia u zwierząt doświadczalnych (Blecharz-Klin K, **Piechal A**, et al. Effect of intranasal manganese administration on neurotransmission and spatial learning in rats. *Toxicol and Applied Pharmacol.* 2012;265: 1-9), podczas gdy podawanie jonów cynku okresie prenatalnym i postnatalnym poprawiało procesy pamięci i uczenia u potomstwa (**Piechal A**, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E. Maternal zinc supplementation improves spatial memory in rat pups. *Biol Trace Elem Res.*2012;147:299-308. **Piechal A**, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E. Influence of LongTerm Zinc Administration on Spatial Learning and Exploratory Activity in Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2016;172(2):408-18.). Należy podkreślić, że wyniki badań behawioralnych często korelowano z poziomami amin katecholowych w mózgu zwierząt oraz wynikami badań histopatologicznych w OUN.

Do tematyki związanej z wpływem substancji pochodzenia roślinnego czy naturalnego (mleczko pszczele) (razem 16 publikacji) na procesy behawioralne zwierząt i stężenie amin biogennych oraz aminokwasów w mózgu razem należały badania nad profilem takiego działania np. wyciągów roślinnych z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) (Blecharz-Klin K, **Piechal A** et al. Pharmacological and biochemical effects of Ginkgo biloba extract on learning, memory consolidation and motor activity in old rats. *Acta Neurobiol Exp.* 2009;62(2):217-231), ostryżu długiego (*Curcuma longa*) (Pyrzanowska J, **Piechal A**, et al. The influence of the long-term administration of Curcuma longa extract on learning and spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters and level of plasma corticosterone in aged rats. *Pharmacol Biochem Behavior* 2010;95(2010):351-358) oraz męczennicy cielistej (*Passiflora incarnata*) (Jawna-Zboińska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, **Piechal A**, et al.; *Passiflora incarnata L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. Phytother Res.* 2016;30(5):781-9). Zauważono, że podawanie zarówno ostryżu długiego, jak i męczennicy lekarskiej prowadziło do poprawy procesów uczenia się zwierząt, a miłorząb zwiększał ogólną aktywność znajdując pozytywną korelację takie zachowania zwierząt np. ze stężeniem serotoniny w korze przedczołowej. Natomiast dla męczennicy cielistej wykazano działanie przeciwlękowe, przypisując je oddziaływaniu na receptory GABA.

Habilitantka uczestniczyła także w badaniach nad oceną wpływ przewlekłego podawania substancji wyizolowanych z substancji roślinnych np. rutyny i kwasu protokatechowego na zachowanie zwierząt doświadczalnych. Wykazano, że rutyna poprawiała parametry pamięci czemu towarzyszyło zwiększenie stężenia noradrenaliny w hipokampie (Pyrzanowska J, **Piechal A** et al. Influence of long-term administration of rutin on spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters in aged rats. *Pharmacol Rep.* 2012; 64(4):808-16). Z kolei kwas protokatechowy w zwierzęcym modelu otępienia poprawiał odzyskiwanie informacji nabytych w teście labiryntu wodnego i wpływając pozytywnie na zaburzony obrót serotonergiczny i dopaminergiczny (Krzysztoforska K, **Piechal A**, et al. Administration of protocatechuic acid affects memory and restores hippocampal and cortical serotonin turnover in rat model of oral D-galactose-induced memory impairment. *Behav Brain Res.* 2019;368:111896) czy też odwracał niektóre zaburzone parametry zachowania zwierząt w modelu choroby Wernickego-Korsakowa wpływając na normalizację stężeń alaniny i glutaminy w rdzeniu przedłużonym (Krzysztoforska K, **Piechal A** et al. Protocatechuic acid prevents some of the memory-related behavioural and neurotransmitter changes

in a pyriethamine-induced thiamine deficiency model of Wernicke-Korsakoff syndrome in rats. *Nutrients*. 2023;15(3):625).

Do bardzo ciekawych badań, w których uczestniczyła Habilitantka należy cykl 9 publikacji (opublikowanych w latach 2013-2021) związanych z oceną wpływu paracetamolu na zachowanie zwierząt i stężenie neuroprzekazników w OUN (np. Blecharz-Klin K, **Piechal A** et al. Paracetamol - the outcome on neurotransmission and spatial learning in rats. *Behav Brain Res*. 2013;253:157-164; Blecharz-Klin K, **Piechal A**, et al. Paracetamol - Effect of early exposure on neurotransmission, spatial memory and motor performance in rats. *Behav Brain Res*. 2017;323:162-171). Badano wpływ tego leku na zachowanie zwierząt oraz stężenie amin biogennych i ich metabolitów oraz aminokwasów w wybranych strukturach mózgu szczura. Wykazano m.in., że paracetamol zmniejsza stężenia kwasu glutaminowego, tauryny, kwasu asparaginowego i alaniny w prążkowie, glicyny w podwzgórzu oraz zwiększa stężenia GABA w korze przedczołowej. Jak powszechnie wiadomo, lek ten, mimo powszechnego stosowania, jest ciągle przedmiotem wielu badań zarówno ze względu na niejasny jego mechanizm działania jak i coraz liczniejsze doniesienia o możliwych ograniczeniach do wskazań jego stosowania, stąd otrzymane dane są niewątpliwie interesujące (o czym zresztą świadczą ich cytowania - rzędu 36).

Do interesujących badań, w których uczestniczyła Habilitantka należą także doświadczenia przybliżające patomechanizmy niektórych chorób OUN czy wpływ chorób na procesy pamięci i uczenia przeprowadzone z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Wśród nich należy wymienić badania wpływu napadów drgawkowych na procesy uczenia się i pamięci oraz stężenie aminokwasów w mózgu szczurów (Szyndler J, **Piechal A** et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. *Pharmacol Rep*. 2006;58(1):75-82), badania zachowania myszy z genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem neurogenezy mózgowej (pozbawionych genu cykliny D2) (Jaholkowski P, Kiryk A, Jedynek P, Ben Abdallah NM, Knapska E, Kowalczyk A, **Piechal A**, et al. New hippocampal neurons are not obligatory for memory formation; cyclin D2 knockout mice with no adult brain neurogenesis show learning. *Learn Mem*. 2009 Jun 24;16(7):439-51) czy też badania zachowania zwierząt z eksperymentalnie wywołanym autoimmunologicznym zapaleniem mózgu (Kurkowska-Jastrzębska I, Świątkiewicz M, Zaremba M, Cudna A, **Piechal A** et al. Neurodegeneration and inflammation in hippocampus in experimental autoimmune encephalomyelitis induced in rats by one-time administration of encephalitogenic T cells. *Neuroscience*. 2013;248:690-8).

Tak więc Habilitantka w okresie od otrzymaniu stopnia doktora brała udział w wielu badaniach (w tym w **badaniach klinicznych**) o dość rozległej tematyce, często jako główny badacz, tym samym uczestnicząc **istotnie w licznych osiągnięciach naukowych** co znalazło wyraz w opublikowaniu, oprócz prac zaliczonych do cyklu, **33 prac oryginalnych** z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku wpływu **IF= IF=96.149**. Prace te są cytowane, co świadczy o ich wadze i oddźwięku jaki znajdują w międzynarodowej społeczności naukowej.

3. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego stanowi cykl publikacji pod wspólnym tytułem: „**Zależność pomiędzy procesami uczenia się i pamięci oraz zachowaniem socjalnym a stężeniem neuroprzekazników w wybranych strukturach ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych**”. Cykl ten tworzą cztery oryginalne prace doświadczone i jedna publikacja stanowiąca pracę przeglądową, opublikowane w latach 2012-2025 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF= 13.287**.

Udział dr n. med. Agnieszki Piechal w tych publikacjach należy uznać jako dominujący (we wszystkich pracach jest pierwszym autorem) i zgodnie z oświadczeniem zawartym w pracach

doświadczalnych obejmował zarówno koncepcję prac, projekty eksperymentów, wykonanie analiz, opracowanie wyników i ich interpretację oraz przygotowanie prac do druku. Z obowiązku recenzenta muszę jednak wskazać, że w żadnej z nich nie była tzw. autorem korespondencyjnym.

Wkład indywidualny Habilitantki w powstanie tych publikacji nie budzi zastrzeżeń i świadczy o Jej udziale jako lidera zespołu. Wyniki badań będące podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego zostały opublikowane w takich czasopismach z Listy Filadelfijskiej jak (w kolejności podanej w otrzymanej dokumentacji): (1) *Pharmacological Reports* (2012), (2) *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* (2021), (3) *Neuroscience* (2023), (4) *Neuroscience* (2025), *Pharmacological Reports* (2021).

Procesy uczenia się i zapamiętywania to najbardziej fundamentalne i wysoce wyspecjalizowane funkcje mózgu. Badania nad biologicznymi podstawami uczenia się i pamięci stanowią jeden z najważniejszych i najbardziej aktywnych obszarów współczesnej nauki, a ich celem jest zrozumienie mechanizmów molekularnych, komórkowych i sieciowych, które pozwalają nabywać, przechowywać i odtwarzać informacje. Wiadomo, że uczenie się wiąże się z tworzeniem nowych połączeń synaptycznych, co pozostaje w związku z neuroplastycznością i zdolnością mózgu do zmiany i adaptacji na skutek doświadczeń, a zmiana siły połączeń między neuronami jest kluczowym mechanizmem uczenia się i pamięci. Generalnie przyjmuje się, że zmiana siły tych połączeń jest regulowana przez poziomy i dynamikę uwalniania neurotransmitterów, które inicjują i modulują procesy wzmacniania lub osłabiania tych połączeń. Stąd poziomy neuroprzekazników są krytycznymi czynnikami sprawczymi w procesie dostosowywania siły połączeń neuronalnych co wydaje się stanowi fizyczną podstawę uczenia się i pamięci. Stąd zagadnienia podjęte przez Habilitantkę w ramach tzw. osiągnięcia naukowego wpisują się w ten obszar badań.

Na tym tle podjęcie przez dr n. med. Agnieszkę Piechal badań nad poszukiwaniem zależności pomiędzy procesami uczenia się i pamięci oraz zachowaniem socjalnym a stężeniem neuroprzekazników w wybranych strukturach ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych było interesujące i celowe. Habilitantka w przedstawionym osiągnięciu naukowym starła się odpowiedzieć na pytania czy istnieją zmiany stężenia amin biogennych oraz aminokwasów w wybranych częściach mózgu szczurów, u których przeprowadzono wcześniej badania behawioralne: badanie procesów uczenia się i pamięci przestrzennej oraz zachowań socjalnych. Odpowiedzi na te pytania dr Agnieszka Piechal postanowiła udzielić na podstawie wyników przeprowadzonych eksperymentów z wykorzystaniem odpowiednio dobranych modeli doświadczalnych.

W pierwszej pracy z cyklu podawała 3-dniowym noworodkom szczurzym dokomorowo neurotoksynę - 5,7-dihydroksytryptaminę, która miała na celu spowodować długotrwałą utratę przekazywania serotonergicznego (Piechal A et al. Neonatal serotonin (5-HT) depletion does not affect spatial learning and memory in rats. *Pharmacol Rep.* 2012; 63: 266-274). Następnie przeprowadziła badania pamięci w teście Morrisa u dorosłych 90-dniowych szczurów, a post mortem oceniała poziom serotoniny w hipokampie, korze przedczołowej i prążkowie zauważając, że 80–98% spadek stężenia tej monoaminy w tych strukturach nie spowodował zaburzenia wykonywania zadań w tym teście, co skłoniła jako możliwy wynik procesów kompensacyjnych, które umożliwiają prawidłową sprawność uczenia się przestrzennego i pamięci u szczurów z niedoborem serotoniny.

Zapewne stąd w drugiej pracy Habilitantka próbowała rozwinąć to zagadnienie, wykorzystując w tym celu lek - dihydroergotaminę, która ze względu na swój przeciwmigrenowy profil działania winna wpływać m.in. na transmisję serotonergiczną (Piechal A et al. Dihydroergotamine affects spatial behavior and neurotransmission in the central nervous system of Wistar rats. *Ann Agric Environ Med.* 2021; 28(3): 437-445). Stąd po 6 tygodniach podawania szczurom tego leku w dwóch

dawkach (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, p.o.) oceniała wykonywanie zadań pamięci i uczenia w teście Morrisa, a następnie zmierzyła stężenia monoamin (m.in. dopaminy, noradrenaliny i serotoniny) w niektórych strukturach mózgu (korze przedczołowej, hipokampie, prążkowie, mózdzku, rdzeniu kręgowym) przy pomocy metody HPLC. Zauważyła, że lek ten nie wpłynął na procesy uczenia się i pamięci u szczurów, zwiększając wszakże aktywność motoryczną zwierząt, co korelowało ze wzrostem stężenia badanych monoamin zwłaszcza w prążkowie i rdzeniu przedłużonym.

Natomiast w trzeciej i czwartej pracy z cyklu dr Agnieszka Piechal badała wpływ pobudzenia receptorów sigma 1 i 2 na procesy uczenia się i konsolidacji pamięci oraz na poziom neuroprzekaźników w wybranych strukturach mózgu szczurów (Piechal A et al. Long-term administration of 3-di-o-tolylguanidine modulates spatial learning and memory in rats and causes transition in the concentration of neurotransmitters in the hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience* 2023; 510: 129-146, Piechal A et al. The effect of 3-di-o-tolylguanidine on the level of neurotransmitters in the cerebellum and related disorders of social behavior. *Neuroscience*. 2025; 565: 549-557). Stąd w trzeciej pracy w tym celu podawała 3-di-o-tolylguanidynę (DTG), niewybiórczego agonistę obu receptorów sigma przez 10 tygodni w trzech dawkach (3, 10 i 30 mg/kg , p.o.) szczurom, a następnie oceniała zadania pamięci i uczenia w teście Morrisa, po czym post mortem zmierzyła stężenie monoamin i ich metabolitów, a także wybranych aminokwasów w hipokampie, korze przedczołowej i prążkowie. Wykazała, że po podaniu DTG, szczególnie w dawce 10 mg/kg , nastąpiła poprawa wykonywania przez szczury zadań testu co korelowało zwłaszcza ze wzrostem dopaminy, alaniny seryny i tauryny w hipokampie, choć w pozostałych regionach wyniki nie były tak jednoznaczne. Natomiast w czwartej pracy podawała DTG w tych samych dawkach co w poprzedniej pracy przez 9 tygodni, a następnie mierzyła zachowanie społecznie szczurów oraz post mortem oceniała stężenie katecholamin i aminokwasów w mózdzku zwierząt. Zaobserwowała, że stosowany agonista receptorów sigma wpływał na zmniejszenie liczby interakcji zwierząt (np. wachanie) oraz skrócenie całkowitego czasu spędzanego na interakcji wykazując, że szczególnie u szczurów otrzymujących substancję w najniższej dawce występowało najniższe stężenie dopaminy i serotoniny przy jednoczesnym wzroście tauryny, alaniny i glutaminianu w mózdzku szczurów.

Natomiast w piątej pracy z cyklu dr n. med. Agnieszka Piechal wraz ze współautorami przedstawiła współczesne poglądy na udział receptorów sigma w patomechanizmie wybranych neurodegeneracyjnych chorób OUN oraz możliwe zastosowanie ligandów tego układu w terapiach tychże (Piechal A et al. Sigma receptors and neurological disorders *Pharmacol Rep*. 2021; 73(6): 1582-1594).

Do niewątpliwych osiągnięć Habilitantki należy ocena wpływu pobudzenia układu receptorów sigma na zachowanie zwierząt wraz z poszukiwaniem zależności ze stężeniami monoamin oraz wybranych aminokwasów w wybranych strukturach mózgu, co ma w większości charakter innowacyjny. Niewątpliwie uzyskane wyniki i przedstawiona koncepcja jest interesująca, trzeba jednak zauważyć, że pomiary stężeń monoamin czy aminokwasów w całych strukturach mózgu post mortem nie dostarczają precyzyjnych informacji na temat współzależności pomiędzy ilościami tych związków i aktywnością synaps czy odpowiednich receptorów, a stosowane obecne techniki przyżyciowej mikrodiálizy są lepszym narzędziem do poznania tych zależności i są stosowane nie tylko w warunkach doświadczalnych, ale i w warunkach klinicznych (Smith M et al. 'Cerebral Microdialysis', *Oxford Textbook of Neurocritical Care*, 2 edn, Oxford Textbooks in Critical Care (Oxford, 2025; online edn, Oxford Academic, 1 May 2025; Bryl M. et al. Cerebral microdialysis – mechanism of action and application in clinical practice. *Aktualności Neurologiczne*, *Aktualności Neurologiczne*, 25(1):19-26, doi: 10.15557/AN.2025.0004). Jednakże, mimo tych ograniczeń, choć już istnieją prace o związku pomiędzy oddziaływaniem na receptory sigma i transmisją GABA- i glutaminianergiczną (Ren P, et al. Receptors in depression: mechanism and therapeutic development. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 925879. doi: 10.3389/fphar.2022.925879), to jednak ujęcie przedstawione przez dr n. med. Agnieszkę Piechal jest oryginalne, wskazujące na istnienie skomplikowanej sieci współzależności pomiędzy procesami

pamięci, uczenia oraz zachowania szczurów a stężeniami monoamin i wybranych aminokwasów w mózgu w warunkach modelowych.

Zakres badań, które prowadziła Habilitantka w zespole był bardzo szeroki, generalnie spójny tematycznie i wymagał zastosowania odpowiednich modeli badawczych. Badania wymagały nowoczesnej aparatury i znajomości najnowszych metod analitycznych oraz umiejętności wykonania i/lub oceny wyników precyzyjnych analiz, w tym z zakresu farmakologii behawioralnej związanej z oceną wybranych parametrów pamięci i uczenia zwierząt.

Podsumowanie

Przeprowadzone przez dr n. med. Agnieszkę Piechal badania naukowe będące przedmiotem tzw. osiągnięcia naukowego dotyczyły zrozumienia skomplikowanej współzależności pomiędzy procesami uczenia, pamięci i zachowania a stężeniami monoamin i wybranych aminokwasów w mózgu w warunkach modelowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli receptorów sigma. Trzeba podkreślić, że podjęcie takich badań było w wielu elementach nowatorskie i wymagało znajomości nowoczesnych technik badawczych i odpowiedniej aparatury do badań. Habilitantka poprzez zdobycie odpowiednich umiejętności i współpracy nie tylko z pracownikami macierzystej Uczelni, ale również z innymi jednostkami była dobrze przygotowana.

Podjęty przez Habilitantkę temat jest ważny tak z punktu widzenia poznawczego, jak i ewentualnych przyszłych zastosowań klinicznych.

Promotor pomocniczy w przewodach doktorskich

Pani dr n. med. Agnieszka Piechal pełni funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. Anny Jopowicz pt.: „Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych na padaczkę”, której promotorem jest prof. dr hab. n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska. Jednakże w dostępnej dokumentacji Habilitantka nie podała bliższych danych tj., gdzie i kiedy otwarto ten przewód i nie jest jasne, czy jest on procedowany w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, czy też w innej jednostce naukowej.

4. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

Habilitantka ma doświadczenie w prowadzeniu zajęć dydaktycznych prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego odbywając ćwiczenia i seminaria z przedmiotu „Farmakologia i Toksykologia” dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego, ćwiczenia, seminaria i wykłady z przedmiotu „Farmakologia Kliniczna” dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego, koordynując przedmiot „Farmakologia” oraz prowadząc wykłady, ćwiczenia i seminaria dla studentów III roku Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, prowadząc seminaria i ćwiczenia z przedmiotu „Farmakologia ogólna i stomatologiczna” dla studentów II roku higieny stomatologicznej na Wydziale Lekarsko-Dentystycznym, prowadząc wykłady dla studentów II roku kierunku pielęgniarstwo (studia I stopnia) jak i I roku (II stopień) na Wydziale Nauki o Zdrowiu.

W ramach działalności dydaktycznej jest autorką i współautorką sześciu rozdziałów w podręcznikach i monografiach (1. Rola cynku w funkcji układu immunologicznego. W: Immunomodulacja - nowe możliwości w ochronie zdrowia. Red.: AK Siwicki, E Skopińska-Różewska, F Świdorski. Edycja 2004. 129-138 2. Nadciśnienie tętnicze a demencja. W: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Red. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, s.334-340. 3. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Red. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, s.334-340. 4. Ołpienie naczyniopochodne. Neurologia t. 2. Red. Stępień A. Wydawnictwo Medical Tribune. Wyd. 1, Warszawa 2014: 272-278. 5. Nadciśnienie tętnicze a demencja. W: Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i

leczenie nadciśnienia tętniczego. Red. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, s.292-299, 6. Nadciśnienie tętnicze a demencja. W: Hipertensjologia: patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Red. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.296-303). Ponadto była tłumaczem kilkunastu rozdziałów bardzo dobrego podręcznika farmakologii (J.M. Ritter - Rang i Dale Farmakologia (D.Mirowska-Guzel & B. Okopień, Red.; A. Piechal, tłum. – rozdziały: 15-17, 38-42, 46, 48-50). Edra Urban & Partner. Rang & Dale's Pharmacology (ninth edition) 2021). Była także współautorką haseł w znanym leksykonie leków (Jan Podlewski, Alicja Chwalibogowska-Podlewska: Leki współczesnej terapii 2019. Encyklopedia. Ewa Groszyk, Anna Kostrzewa-Itrych, Anna Witwicka, Aleksander Celiński, Bartosz Itrych, Anita Iwańczyk, Agnieszka Piechal. Wyd. 22. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2019.)

W ramach upowszechniania wiedzy medycznej opublikowała 45 prac poglądowych i przeglądowych oraz analizy przypadków poruszających m. in. tematykę fitofarmakologii i (11 prac), bezpieczeństwa farmakoterapii m.in. u kobiet w ciąży i laktacji czy leczenia schorzeń neurologicznych (5 prac) m.in. choroby Wilsona.

Znajomość wielu zagadnień związanych z farmakologią OUN jak i neurologią sprawiła, że dr Anna Piechal była zapraszana w latach 2010-2012 do wykonywania ekspertyz dla Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii.

4. Działalność organizacyjna

Pani dr n. med. Agnieszka Piechal jak dotychczas **nie była kierownikiem projektów badawczych. Jednakże brała udział jako wykonawca w 4 projektach** finansowanych przez MNiSW i NCN, a mianowicie:

1. jako wykonawca grantu MNiSW N401129333: „Zmiany degeneracyjne w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE) u szczura” (2007-2010) (kierownik: dr n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska). Należy podkreślić, że udział w tym projekcie zaowocował opublikowaniem pracy (Kurkowska-Jastrzębska I, Świątkiewicz M, Zaremba M, Cudna A, **Piechal A**, Pyrzanowska J, Widy-Tyszkiewicz E, Członkowska A. Neurodegeneration and inflammation in hippocampus in experimental autoimmune encephalomyelitis induced in rats by one-time administration of encephalitogenic T cells. Neuroscience. 2013; 248: 690-698), z którą otrzymała **nagrodę Rady Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii** w dziedzinie nauk podstawowych im. Prof. Ignacego Walca,
2. jako wykonawca grantu Preludium 2017/25/N/NZ7/03003: „Mechanizmy prokognitywnego działania kwasu protokatechowego w zwierzęcym modelu zespołu Wernickego-Korsakowa” (2018-2022) (kierownik: mgr Kinga Krzysztoforska), którego wyniki zostały opublikowane w pracy w której dr Anna Piechal jest wymieniona **na drugim miejscu**, co wskazuje na znaczący udział w powstaniu tejże (Krzysztoforska K, **Piechal A**, Wojnar E, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, JoniecMaciejak I, Krzysztoforski J, Widy-Tyszkiewicz E. Protocatechuic acid prevents some of the memory-related behavioural and neurotransmitter changes in a pyriithiamine-induced thiamine deficiency model of Wernicke-Korsakoff syndrome in rats. Nutrients. 2023;15(3):625),
3. jako wykonawca grantu NCN Preludium 2018/29/N/NZ4/00616. „Rola ścieżki sygnałowej z udziałem kinazy sfingozyny/sfingozyno-1-fosforanu w mózgu myszy z cukrzycą typu II oraz po diecie wysokotłuszczowej. Poszukiwanie potencjalnego neuroprotektynowego oddziaływania fingolimodu i metforminy” (kierownik: mgr Przemysław Wencel). W ramach badań związanych z tym projektem powstała publikacja której Habilitantka jest współautorką (Wencel PL, Blecharz-Klin K, **Piechal A**, Pyrzanowska J, Mirowska-Guzel D, Strosznajder RP. Fingolimod modulates the gene expression of proteins engaged in inflammation and amyloid-beta metabolism and improves exploratory and anxiety like behavior in obese mice. Neurotherapeutics. 2023; 20(5): 1388-1404).

4. Ponadto była wykonawcą w projekcie studenckim finansowanym przez MNiSW pt.: "Study of the effect of long-term administration of protocatechuic acid on learning and memory processes in rats and analysis of its effect on neurotransmission in selected brain structures", (kierownik Kinga Krzysztoforska), w ramach którego zostały opublikowane 2 prace, w których dr Anna Piechal jest **wymieniona na drugim miejscu**, co wskazuje na znaczący udział w powstaniu tychże (1. Krzysztoforska K, **Piechal A**, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, Joniec-Maciejak I, Mirowska-Guzel D, Widy-Tyszkiewicz E. Administration of protocatechuic acid affects memory and restores hippocampal and cortical serotonin turnover in rat model of oral D-galactose-induced memory impairment. Behav Brain Res. 2019; 368: 111896. 2. Krzysztoforska K, **Piechal A**, Blecharz-Klin K, Pyrzanowska J, Joniec-Maciejak I, Mirowska-Guzel D, Widy-Tyszkiewicz E. Effect of protocatechuic acid on cognitive processes and central nervous system neuromodulators in the hippocampus, prefrontal cortex, and striatum of healthy rats. Nutr Neurosci. 2022;25(7):1362-1373).

Działalnością organizacyjną trzeba też nazwać umiejętność nawiązania współpracy z jednostkami naukowymi nie tylko macierzystej Uczelni czy Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ale także zagranicznymi jednostkami naukowymi np. Uniwersytet w Atenach, Grecja (Prof. Ioanna Chinou - Department of Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products, National and Kapodistrian University of Athens, Greece), Trent University w Kanadzie (Prof. dr Alicja M. Zobel - Department of Chemistry, Trent University, Peterborough, Canada) oraz krajowymi renomowanymi jednostkami naukowymi np. Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie (Prof. dr hab. Małgorzata Filip, Zakład Farmakologii), Politechniką Warszawską (Prof. dr hab. Paweł Pyrzanowski - Instytut Techniki Lotniczej i Mechaniki, Wydział Mechaniczny Energetyki i Lotnictwa), Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Prof. dr hab. Izabela Fecka – Katedra i Zakład Farmakognozji i Leku Roślinnego), Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie (dr Przemysław Wencel, dr hab. Robert Strosznajder - Pracownia Badań Przedklinicznych Związków Neuroprotektynowych i Czynników Środowiskowych), Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy (dr hab. Alicja Nowaczyk - Katedra Chemii Organicznej, Zakład Farmakometrii i Modelowania Molekularnego), co zaowocowało publikacjami i doniesieniami przedstawionymi przez Habilitantkę jako pracami stanowiącymi Jej dorobek naukowy (osiągnięcia naukowe).

Należy pokreślić, że za działalność naukową Habilitantka **wielokrotnie była uhonorowana nagrodami** Rektora Macierzystej Uczelni będąc laureatką nagrody naukowej zespołowej pierwszego stopnia (w 2013 r.), drugiego stopnia (w 2010 i 2023 r.) czy trzeciego stopnia (w 2014, 2015 i 2024r.) oraz już wspomnianej wyżej nagrody Rady Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w dziedzinie nauk podstawowych im. Prof. Ignacego Walda (w 2014 r.).

6. Wniosek końcowy

Podsumowując działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną stwierdzam, że Habilitantka jest dojrzałym pracownikiem naukowym zdolnym do samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych, kierowania zespołem naukowym, kształcenia młodej kadry naukowej i skutecznego publikowania w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Pozytywnie oceniam merytoryczną wartość rozprawy habilitacyjnej jako osiągnięcia naukowego łączącego rzetelność i nowoczesność warsztatu badawczego, aspekty poznawcze z elementami aplikacyjnymi dotyczące poszerzenia istniejącej wiedzy na temat współzależności procesów pamięci, uczenia i zachowania oraz stężenia monoamin i aminokwasów w wybranych strukturach mózgu w warunkach modelowych.

Przedstawione do recenzji **główne osiągnięcie naukowe jak i inne osiągnięcia naukowe** oraz pozostała aktywność Kandydatki **odpowiada wymogom ustawowym** (art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z póź. zm.)), co upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o **przyjęcie w całości rozprawy i dopuszczenie** Pani Agnieszki Anny Piechal do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego i nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Poznań, 25.11.2025

Prof. dr hab. Przemysław ~~Mrkołajczak~~

Opinia

na temat osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych
dra nauk medycznych Agnieszki Anny Piechal
będących podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego w
dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Rozpatrując działalność naukową Pani dr n. med. Agnieszki Piechal, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, związaną z postępowaniem komisji o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych, z formalnego punktu widzenia należy podkreślić, iż podstawę habilitacji stanowi cykl 5 prac. Cykl ten wraz z odpowiednim ich omówieniem jako załączonym autoreferatem Habilitantki, stanowi tym samym dokumentację tzw. osiągnięcia naukowego.

Należy wspomnieć, że wszystkie te prace zostały opublikowane w latach 2012-2025 w specjalistycznych czasopiśmie naukowych posiadających wysoki współczynnik oddziaływania o łącznym tzw. IF= 13.287 (505/580 pkt. MNiSW).

Udział wkładu Habilitantki w powstanie tych prac jest bardzo wysoki, bowiem we wszystkich pięciu tych pracach dr med. Agnieszka Piechal jest pierwszym autorem, a wg zamieszczonych oświadczeń zawartych w pracach doświadczalnych obejmował zarówno koncepcję prac, projekty eksperymentów, wykonanie analiz, opracowanie wyników i ich interpretację oraz przygotowanie prac do druku.

Podstawową przesłanką opublikowanych badań była hipoteza o możliwości istnienia współzależności pomiędzy procesami uczenia się i pamięci oraz zachowaniem socjalnym a stężeniem neuroprzekaźników w wybranych strukturach ośrodkowego układu nerwowego w modelach zwierzęcych.

Przeprowadzone przez Habilitantkę badania związane z zastosowaniem adekwatnych technik badawczych w odpowiednich modelach in vivo pozwoliły otrzymać rezultaty stanowiące oryginalne spojrzenie nad przybliżeniem wiedzy na powyższy temat, a zwłaszcza ocenę wpływu układu receptorów sigma na pamięć i zachowanie zwierząt wraz z poszukiwaniem zależności ze stężeniami monoamin oraz wybranych aminokwasów w wybranych strukturach mózgu szczurów. Podjęty przez Habilitantkę temat jest ciekawy, tak z punktu widzenia poznawczego, jak i ewentualnych implikacji klinicznych,

Trzeba również zaznaczyć, że Habilitantka jest także autorką i współautorką innych 33 prac oryginalnych z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku wpływu IF= IF=96.149 oraz także 45 prac poglądowych, przeglądowych i opisów przypadków, a łączny współczynnik oddziaływania wszystkich prac wraz z publikacjami wchodzącymi w skład cyklu stanowiącego podstawę habilitacji wynosi IF= 125.806 oraz punktacja MNiSW=3090.

Według załączonych danych dr Agnieszka Piechal legitymuje się łączną ilością cytowań 794/918 razy (wg Web of Science/Scopus), a indeks Hirscha dla całego dorobku naukowego wynosił 19/20 (odpowiednio, na dzień 11.03.2025).

Wiele z wyników prowadzonych przez Habilitantkę badań było możliwe dzięki umiejętności współpracy z jednostkami naukowymi nie tylko macierzystej Uczelni czy Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, ale także renomowanymi jednostkami naukowymi z takich instytucji jak Uniwersytet w Atenach, Trent University w Kanadzie, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie, Politechnika Warszawska, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie oraz Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy.

Habilitantka brała udział w 4 projektach jako wykonawca (finansowanych przez NCN/MNiSW).

Habilitantka posiada również doświadczenie dydaktyczne, zwłaszcza w prowadzeniu zajęć z farmakologii na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, prowadząc zajęcia z tego przedmiotu dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Lekarsko-Dentystycznego oraz Wydziału Nauki o Zdrowiu.

Wiedza i doświadczenie dr n. med. Agnieszki Piechal pozwala jej na pełnienie funkcji promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. Anny Jopowicz pt.: „Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych na padaczkę”, której promotorem jest prof. dr hab. n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska.

Podsumowując uważam, że całokształt działalności jest odpowiedni, a dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Piechal jest oryginalny i wartościowy, i daje asumpt do podjęcia dalszych kroków związanych z przewodem habilitacyjnym.

Poznań, 25.11.2025

Prof. dr hab. Przemysław Mikołajczak