

UNIwersytet Medyczny w Lublinie

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką

ul. Chodźki 4A (Collegium Pharmaceuticum), 20-093 Lublin

tel. (081) 448 7250,



Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz

Tytuł: *„Badanie roli tendencyjności poznawczej w indywidualnej podatności na przejście od kontrolowanego używania do niekontrolowanego nadużywania alkoholu w modelu zwierzęcym*

wykonanej w Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Rafał Rygula**

Tematyka rozprawy i uzasadnienie podjęcia tematu badań

Alkoholizm, określany współcześnie jako zaburzenia używania alkoholu (AUD), stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych i społecznych na świecie. Nadużywanie alkoholu wiąże się z licznymi konsekwencjami, takimi jak wzrost zachorowalności na choroby przewlekłe, zaburzenia psychiczne, przemoc domowa czy obciążenie systemów opieki zdrowotnej i ekonomii. Mechanizmy leżące u podstaw rozwoju AUD są niezwykle złożone, obejmując zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i wpływ środowiska oraz czynniki psychologiczne. Pomimo intensywnych badań, wiele aspektów związanych z indywidualną podatnością na uzależnienie od alkoholu oraz przejściem od sporadycznego do kompulsywnego spożywania pozostaje nie do końca wyjaśnionych.

Rozprawa doktorska mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz podejmuje ten niezwykle istotny i złożony problem, koncentrując się na roli mechanizmów poznawczych w rozwoju zaburzeń używania alkoholu. Praca ta, oparta na badaniach w modelu zwierzęcym, dostarcza nowych danych na temat tendencyjności poznawczej, która może znacząco wpływać na indywidualną podatność na uzależnienie. Autorka analizuje, w jaki sposób subtelne różnice w procesach przetwarzania informacji mogą prowadzić do zróżnicowanych reakcji na alkohol, a w konsekwencji sprzyjać przejściu od kontrolowanego do kompulsywnego spożywania.

Rozprawa mgr Cieřlik-Starkiewicz wpisuje się w interdyscyplinarny nurt badań nad uzależnieniami, łącząc neurobiologię, psychologię behawioralną oraz nauki kognitywne. Dzięki zastosowaniu zaawansowanych metod badawczych oraz wsparciu wyników licznymi publikacjami naukowymi, praca ta nie tylko wnosi istotny wkład w zrozumienie mechanizmów poznawczych związanych z AUD, ale także otwiera nowe perspektywy dla opracowania bardziej skutecznych strategii terapeutycznych

Układ pracy, struktura podziału treści i poruszane zagadnienia

Rozprawa opiera się na wcześniej opublikowanych czterech pracach, których mgr Agata Cieřlik-Starkiewicz jest pierwszym autorem:

1. Publikacja w czasopiśmie *Psychopharmacology*, 2024 (IF: 3.5, MEiN: 140).
2. Publikacja w *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2022 (IF: 4.3, MEiN: 140).
3. Publikacja w *Pharmacological Reports*, 2024 (IF: 3.6, MEiN: 100).
4. Artykuł przyjęty do druku w *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2024 (IF: 5.3, MEiN: 100).

Ponadto, badania ujęte w niniejszej pracy zostały zrealizowane w ramach funduszy pochodzących z projektu badawczego OPUS 16 finansowanego przez NCN oraz z Działalności statutowej Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych.

Praca doktorska zgłoszona do oceny obejmuje 48 stron treści głównej, oświadczenia współautorów oraz oryginalne wersje artykułów naukowych z materiałami uzupełniającymi. Przed główną częścią rozprawy znajdują się spis treści, wykaz artykułów naukowych wchodzących w skład pracy oraz lista najważniejszych skrótów. Na początku pracy zamieszczono streszczenia w języku polskim i angielskim oraz Wprowadzenie, po którym następują: Cel badań, rozdział opisujący przeprowadzone badania, a następnie krótkie omówienie uzyskanych wyników w kolejnych sekcjach: i) wpływ wrażliwości na pozytywne informacje zwrotne na zachowania związane z konsumpcją alkoholu, ii) wpływ wrażliwości na negatywne informacje zwrotne na te zachowania, iii) rola tendencyjności oceny w kształtowaniu zachowań związanych z piciem alkoholu u szczurów, oraz iv) molekularne podstawy relacji między tendencyjnością poznawczą a zachowaniami alkoholowymi u szczurów. Praca kończy się rozdziałem Podsumowanie oraz Bibliografią.

Wprowadzenie oferuje obszerny przegląd literatury naukowej, obejmując wyjaśnienie pojęcia tendencyjności poznawczej i jej znaczenia w kontekście zaburzeń psychicznych. Zawiera również analizę roli wrażliwości na wzmocnienia oraz tendencyjności oceny (optymizm/pesymizm) w rozwoju zaburzeń związanych z AUD, a także przegląd współczesnych modeli teoretycznych, w tym modelu allostacyjnego uzależnień. W części tej omówiono neurobiologiczne mechanizmy związane z dopaminą (DA) i serotoniną (5-HT). Rozdział ten wzbogacony jest o cztery ryciny ilustrujące kluczowe schematy eksperymentalne oraz parametry behawioralne mierzone w teście probabilistycznego przeuczenia. Tabela skrótów ułatwia zrozumienie specjalistycznej terminologii, a liczne wykresy i schematy zamieszczone w oryginalnych publikacjach stanowią cenne uzupełnienie analizy. Autorka szczegółowo przedstawia argumenty przemawiające za zastosowaniem modeli zwierzęcych, podkreślając ich znaczenie w badaniu mechanizmów poznawczych trudno dostępnych w

badaniach na ludziach. Takie podejście umożliwia kontrolę kluczowych zmiennych, co jest istotne dla ustalania związków przyczynowo-skutkowych.

Wprowadzenie prezentuje także **Cel badań**, który jest jasno sformułowany i skoncentrowany na wyjaśnieniu roli wrażliwości na pozytywne i negatywne wzmocnienia oraz tendencyjności oceny w eskalacji spożycia alkoholu. Sekcja ta charakteryzuje się wysoką jakością merytoryczną i czytelnością, co umożliwia łatwe zrozumienie kluczowych aspektów problematyki badawczej.

Podsumowując, wprowadzenie stanowi solidną podstawę teoretyczną pracy i jest wzorowo opracowane. Dodatkowym atutem jest umiejętne połączenie szczegółowych analiz literatury z wyraźnym ukierunkowaniem na cele pracy doktorskiej.

Recenzja metodyki

Metodyka zastosowana w pracy mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz wyróżnia się szczegółowością, nowoczesnością oraz kompleksowym podejściem. Praca oparta jest na modelach zwierzęcych, co umożliwiło precyzyjne kontrolowanie zmiennych eksperymentalnych. Zastosowane narzędzia badawcze oraz metody analizy zostały opisane szczegółowo, co pozwala na pełne zrozumienie przebiegu badań i uzyskanych wyników.

Procedury badawcze obejmują testy behawioralne takie jak test probabilistycznego przeuczania (PRL), który pozwolił na ocenę wrażliwości na pozytywne i negatywne wzmocnienia. To narzędzie jest szeroko stosowane w badaniach nad tendencyjnością poznawczą i umożliwia identyfikację stabilnych cech poznawczych u zwierząt. Drugim z zastosowanych testów jest test interpretacji bodźców niejednoznacznych (ACI), który umożliwił ocenę tendencyjności oceny (optymizm/pesymizm) w zachowaniach szczurów. W pracy użyto również procedury 2BC (intermittent access two-bottle choice), która umożliwiła zwierzętom dostęp do alkoholu. Zastosowanie tej metody pozwoliło na ocenę spożycia alkoholu w warunkach swobodnego wyboru i badanie zachowań kompulsywnych związanych z alkoholem, takich jak motywacja do poszukiwania alkoholu, eskalacja spożycia oraz reakcja na karę. Ponadto, w pracy używane były analizy biochemiczne i molekularne, takie jak pomiar poziomu mRNA w wybranych strukturach mózgu, który umożliwił powiązanie wyników behawioralnych z ekspresją genów oraz analiza gęstości receptorów serotoninowych (5-HT1A, 5-HT2A) i dopaminowych (D2) w jądrze półleżącym i korze przedczołowej, która dostarczyła kluczowych danych na temat neurobiologicznych korelatów zachowań alkoholowych. W pracy oceniano około 30 genów, które podzielono na następujące grupy: geny związane z funkcjonowaniem i regulacją układu 5-HT, geny kodujące białka związane z neurotransmisją DA, geny związane z układem glutaminianergicznym i GABAergicznym oraz geny kodujące białak uczestniczące w metabolizmie alkoholu. Metodyka została zilustrowana za pomocą szczegółowych schematów eksperymentalnych (ryciny 2-4). Przedstawiają one kolejność przeprowadzanych testów, podział na grupy oraz etapy analizy. Ryciny te są czytelne, precyzyjne i stanowią cenne uzupełnienie opisów w tekście.

Oceniając tą część pracy należy stwierdzić, że tak dobrana metodyka pozwoliła na kompleksowe podejście uwzględniające zarówno aspekty behawioralne, jak i molekularne.

Stosowanie nowoczesnych procedur, takich jak probabilistyczne wzmocnienia i analiza receptorowa, nadało pracy innowacyjny charakter. Metodyka charakteryzuje się również precyzyjnym dostosowaniem metod do założonych celów badawczych. Tak zaplanowane i wykonane badania pozwalają sądzić, że **Doktorantka wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.**

Recenzja wyników i dyskusji

Wyniki badań zaprezentowane w rozprawie są spójne, szczegółowe i dobrze zilustrowane. Doktorantka w przemyślany sposób w opublikowanych pracach przedstawiła zebrane dane, korzystając z tabel, wykresów i rycin. Główne wnioski z badań sugerują, że niższa wrażliwość na pozytywne wzmocnienia wiązała się z większą skłonnością do kompulsywnego poszukiwania alkoholu, nawet po negatywnych konsekwencjach. Z kolei, wyższa wrażliwość na negatywne wzmocnienia działała ochronnie, zmniejszając podatność na rozwój zachowań kompulsywnych związanych z alkoholem. Tendencyjność oceny wynikała z faktu, że szczury „pesymistyczne” wykazywały większą motywację do spożywania alkoholu oraz jego poszukiwania w porównaniu do szczurów „optymistycznych”. Wyniki te były powiązane ze zmianami w ekspresji receptorów serotoninowych (5-HT_{2A}) w jądrze półleżącym, co wskazuje na neurobiologiczne podstawy tendencyjności oceny. Różnice w ekspresji genu Slc6a4, kodującego transporter SERT, oraz samego białka SERT mogą stanowić molekularne podłoże mechanizmu, który łączy tendencyjność poznawczą z zachowaniami związanymi ze spożywaniem alkoholu u zwierząt.

Podsumowując ta część pracy należy stwierdzić, że Doktorantka umiejętnie odnosi wyniki do wcześniejszych badań, wykazując ich spójność z literaturą, ale także podkreśla nowatorski charakter swoich odkryć. Dyskusja jest wyczerpująca, obejmuje zarówno aspekt poznawczy, jak i biologiczny, a także uwzględnia potencjalne implikacje kliniczne. Wyniki pracy dostarczają nowych danych na temat mechanizmów poznawczych i neurobiologicznych związanych z AUD, co może znaleźć zastosowanie w opracowywaniu terapii ukierunkowanych na indywidualne różnice w podatności na uzależnienie.

Uwagi do pracy

- 1) Moim zdaniem, w pracy warto byłoby szerzej omówić ograniczenia metodologiczne, w szczególności różnice między modelami zwierzęcymi a ludzmi z zaburzeniami nadużywania alkoholu oraz ich wpływ na translację wyników.
- 2) Choć Autorka wskazuje na potencjalne zastosowania wyników w terapii uzależnień, warto byłoby dokładniej omówić, jak tendencyjność poznawcza może być uwzględniona w projektowaniu nowych strategii terapeutycznych.
- 3) Wyniki dotyczące ekspresji genów i poziomów mRNA są bardzo szczegółowe, co jest ważne dla specjalistów, ale trudniejsze do przyswojenia przez szersze grono odbiorców. Rozważenie użycia bardziej przystępnych podsumowań w tabelach lub diagramach mogłoby być korzystne.

- 4) W ocenianej pracy doktorskiej badania genetyczne pełnią ważną rolę, pozwalając na identyfikację molekularnych korelatów tendencyjności poznawczej i zachowań związanych z alkoholem. Jednak ich zakres jest ograniczony, ponieważ koncentruje się głównie na analizie ekspresji wybranych genów. Rozszerzenie badań o epigenetykę czy funkcjonalne analizy (np. proteomikę lub modulacje genetyczne) mogłoby dostarczyć bardziej kompleksowego obrazu procesów molekularnych i zwiększyć translacyjność wyników.

Podsumowanie pracy doktorskiej

Rozprawa mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz to znakomity przykład interdyscyplinarnego podejścia do badania mechanizmów poznawczych i biologicznych związanych z AUD. Autorka wykazała się wysokimi kompetencjami badawczymi, łącząc zaawansowane metody behawioralne z nowoczesnymi technikami molekularnymi.

Praca cechuje się klarowną strukturą, a jej treść obfituje w szczegółowe analizy oraz trafne wnioski. Wyniki badań wnoszą istotny wkład w zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw indywidualnych różnic w podatności na uzależnienia, co czyni rozprawę wartościowym źródłem wiedzy dla badaczy i praktyków.

Rozprawa doktorska **mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz** spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. 2023, poz. 742 z późn. zm.). Wnoszę wniosek do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne. Rozprawa w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i z pełnym przekonaniem rekomenduję jej przyjęcie oraz nadanie stopnia doktora.

Na podstawie przeanalizowanych fragmentów rozprawy doktorskiej mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz oraz recenzji, którą przygotowałam, uważam, że praca zasługuje na **wyróżnienie**, z uwagi na nowatorski charakter, wysoką jakość naukową i publikację wyników w renomowanych czasopismach. Rozprawa wykracza poza standardowe wymagania, co uzasadnia przyznanie tego wyróżnienia.



Prof. dr hab. n. farm. Jolanta H. Kotlińska

Lublin, 16. 12. 2024

