

Warszawa, 6 grudnia 2024 r.

dr hab. Marzena Stefaniuk
Instytut Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk
e.mail: m.stefaniuk@nencki.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agaty Cieślik-Starkiewicz
pt: „Badanie roli tendencyjności poznawczej w indywidualnej podatności na przejście od
kontrolowanego używania do niekontrolowanego nadużywania alkoholu w modelu
zwierzęcym” wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii
Nauk, pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Rafała Ryguły**

Rozprawa dotyczy zbadania aspektów tendencyjności poznawczej w zaburzeniach używania alkoholu etylowego. Szczegółowe zadania badawcze obejmowały: określenie wpływu wrażliwości na pozytywne i negatywne informacje zwrotne oraz tendencyjności oceny w rozwoju kompulsywnego poszukiwania alkoholu etylowego w modelu zwierzęcym.

Rozprawa została napisana pod kierunkiem Pana prof. dr. hab. n. med. Rafała Ryguły.

Postępowanie o nadanie stopnia doktora Pani mgr Agacie Cieślik-Starkiewicz prowadzone jest na podstawie przepisów ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2020 r., art. 187, poz. 85 z późn. zm.). Doktorantka jest afiliowana w Pracowni Neurobiologii Emocji i Procesów Poznawczych Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Opis formalny:

Przedstawiona do recenzji praca doktorska nie ma tradycyjnego układu monografii, a została oparta częściowo na publikacjach w języku angielskim. Rozprawa została przygotowana w formie zbioru publikacji poprzedzonych wstępem teoretycznym. Z wyjątkiem załączonych publikacji i jednego streszczenia, rozprawa napisana jest w języku polskim. Rozprawa zawiera: stronę tytułową, podziękowania, opis finansowania, spis treści, spis artykułów wchodzących w skład pracy doktorskiej, wykaz najważniejszych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, cel badań, opis przeprowadzonych badań, podsumowanie, bibliografię, oświadczenia współautorów publikacji, artykuły naukowe w wersji oryginalnej.

Praca liczy 58 stron nie licząc załączonych publikacji. W rozprawie znajdują się 4 ryciny nie uwzględniając rycin z publikacji. Bibliografia zawiera 113 pozycji. 31% pozycji to publikacje z ostatnich dziesięciu lat, 7% pozycji to publikacje z ostatnich 5 lat.

Opis merytoryczny:

We **Wprowadzeniu** Doktorantka przedstawia zarys historyczny obecności alkoholu etylowego w historii człowieka, a następnie wprowadza pojęcie zaburzenia używania alkoholu (AUD) jako poważnego wyzwania wywołującego negatywne skutki zdrowotne, społeczne i zawodowe. AUD rozwija się w wyniku złożonych interakcji czynników biologicznych, społecznych i psychologicznych, takich jak predyspozycje genetyczne, czy wpływ środowiska. Następnie Doktorantka wskazuje, że jednym z istotnych czynników w podtrzymywaniu problemów z alkoholem etylowym jest tendencyjność poznawcza, czyli skłonność do zniekształcania rzeczywistości w procesach poznawczych, co może sprzyjać utrwalaniu niezdrowych nawyków. Doktorantka kontynuuje wskazując, że badania nad zaburzeniami używania alkoholu obejmują różnorodne dyscypliny (medycyna, psychologia, socjologia, farmakologia), co pozwala lepiej zrozumieć przyczyny i skutki tego zjawiska. Wrażliwość na informacje zwrotne jest kluczowa dla uczenia się i adaptacyjnego podejmowania decyzji. Informacje zwrotne pomagają zrozumieć konsekwencje działań, kształtując zachowania ukierunkowane na osiąganie zysków i unikanie strat. Proces ten obejmuje zarówno interpretację pozytywnych, jak i negatywnych informacji zwrotnych, które mogą wpływać na skuteczność naszego zachowania. Różnice indywidualne, takie jak nadwrażliwość na pozytywne lub negatywne informacje, mogą prowadzić do błędów w ich przetwarzaniu i wpływać na rozwój zaburzeń psychicznych, w tym depresji czy uzależnienia, np. osoby o wysokiej wrażliwości na pozytywne wzmocnienie doświadczają znacznie silniejszego pragnienia picia alkoholu podczas ekspozycji na bodźce z nim związane. Następnie Doktorantka wprowadza pojęcie *tendencyjności oceny*, tj. względnej reakcji na niejednoznaczny bodziec wyrażającej się interpretacją tego bodźca i oczekiwaniem na konsekwencje tej reakcji. Doktorantka przybliży również modele doświadczalne służące ocenie tych stanów u zwierząt. Wstęp jest zwięzły i klarowny, co ułatwia dalszą lekturę. Dodatkowo wykracza poza jedną dziedzinę i pokazuje, że Doktorantka swobodnie porusza się w tematyce badań z różnych obszarów. Stwierdzam, że Doktorantka

prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w danej dyscyplinie.

W kolejnej części Doktorantka definiuje **Cel badań**, a mianowicie badanie wpływu wrażliwości na pozytywne i negatywne informacje zwrotne, a także zgłębienie roli wybranych aspektów tendencyjności poznawczej w przejściu od kontrolowanego używania do niekontrolowanego nadużywania alkoholu etylowego w modelu zwierzęcym. Tu mam pytanie dotyczące tego, co kryje się pod pojęciem lub też jak jest rozumiane tzw. *spożycie kontrolowane* i jaka by była *granica*, gdzie spożycie kontrolowane przechodzi w niekontrolowane. Nie jest to dla mnie do końca jasne na tle uzyskanych wyników.

W części **Przeprowadzone badania** Doktorantka w skrócie omawia wyniki zawarte w poszczególnych publikacjach w kontekście wyznaczonych celów badawczych. Wykazano, że eskalacja spożywanego alkoholu etylowego nie jest zależna od wrażliwości na pozytywne informacje zwrotne. Wrażliwość na pozytywne informacje zwrotne i picie alkoholu u szczurów były powiązane z różnicami w ekspresji genów i białek w regionach korowych i podkorowych mózgu (Publikacja 1). Stwierdzono brak istotnych różnic w spożyciu alkoholu etylowego między zwierzętami mniej i bardziej wrażliwymi na negatywne informacje zwrotne. Gdy poszukiwanie alkoholu etylowego było karane, zwiększona wrażliwość na negatywne informacje zwrotne obniżała podatność szczurów na poszukiwanie substancji uzależniającej (Publikacja 2). W pracy wykazano również, że szczury przypisane do grupy „optymistycznej” piły znacznie mniej alkoholu etylowego, niż szczury z grupy „pesymistycznej” (Publikacja 4).

W części **Podsumowanie** zawarte są główne wnioski z pracy częściowo połączone z dyskusją uzyskanych wyników. Tu odczuwam pewien niedosyt, ponieważ w przedstawionym tekście zabrakło mi rozwinięcia dyskusji, które pozwoliłoby na głębsze zrozumienie poruszanych kwestii. Wyniki zostały oczywiście przedyskutowane w poszczególnych pracach, ale Rozwinięcie dyskusji w tym miejscu mogłoby nadać tekstowi większą wartość merytoryczną bez konieczności wnikliwego studiowania kilku publikacji osobno.

Co ważne, część Podsumowanie zawiera również ograniczenia uzyskanych wyników. Jest to ważny element pracy pokazujący, że Doktorantka potrafi podejść krytycznie do swoich wyników i skonfrontować się z nimi. Nawiązując do tej części pracy, wskazano na przykład na płeć zwierząt wykorzystanych w doświadczeniu (samce szczurów Sprague-Dawley). Tu pojawia

się moja prośba do Doktorantki o uzasadnienie wyboru płci zwierząt. Czy w dalszych badaniach planowane jest przeprowadzenie doświadczeń również na samicach? Dodatkowo jaka byłaby opinia Doktorantki na temat wyników uzyskanych u samic. Czy spodziewany by był podobny wynik doświadczeń, czy wręcz przeciwnie, repertuar zachowań samic mógłby dalece odbiegać od zachowań samców? Prosiłabym o próbę uzasadnienia odpowiedzi na tle danych literaturowych dotyczących różnic płciowych. Rozumiem oczywiście, że odpowiedź byłaby formą spekulacji.

Nierozłącznym elementem pracy są 4 artykuły oryginalne opublikowane w anglojęzycznych czasopismach naukowych indeksowanych w *Web of Science*.

1. **Cieslik-Starkiewicz A**, Noworyta K, Solich J, Korlatowicz A, Faron-Górecka A, Rygula R. (2024) Trait sensitivity to positive feedback is a predisposing factor for several aspects of compulsive alcohol drinking in male rats: behavioural, physiological, and molecular correlates. *Psychopharmacology* 241, 33-47.

2. **Cieslik A**, Noworyta K, Rygula R. (2022) Trait sensitivity to negative feedback determines the intensity of compulsive alcohol seeking and taking in male rats. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 47, E252-E262.

3. **Cieslik-Starkiewicz A**, Noworyta K, Solich J, Korlatowicz A, Faron-Górecka A, Rygula R. (2024) Identification of genes regulated by trait sensitivity to negative feedback and prolonged alcohol consumption in rats. *Pharmacological Reports* 76, 207-215.

4. **Cieslik-Starkiewicz A**, Piksa M, Noworyta K, Solich J, Pabian P, Latocha K, Faron-Górecka A, Rygula R. (2024) Unveiling the power of optimism: exploring behavioral and neuromolecular correlates of alcohol seeking and drinking in rats with biased judgment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 135, 111124.

W wyżej wymienionych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Publikacje są poprzedzone oświadczeniami Współautorów, w których opisano ich wkład w poszczególne

części. Wkład został określony w opisie konkretnych zadań. Dodatkowo w każdym oświadczeniu jest zawarta informacja, że wyniki z publikacji nie zostaną wykorzystane w innych postępowaniach o nadanie stopnia doktora lub doktora habilitowanego. Praca zawiera oświadczenie Doktorantki opisujące udział w poszczególnych publikacjach. Obejmował on wykonywanie doświadczeń behawioralnych, współpracę z zespołem wykonującym analizy biochemiczne i molekularne, analizy danych. Co ważne i istotne do podkreślenia w tego typu rozprawach doktorskich, Doktorantka miała udział w interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptów, odpowiedzi na uwagi recenzentów. Zbiór prac jest spójny tematycznie.

Po lekturze publikacji mam pytanie dotyczące bytowania zwierząt – jak wyglądał rozkład zwierząt w klatce? Czy był to rozkład zupełnie przypadkowy, np. jeśli chodzi o zwierzęta z podobną wrażliwością na informacje zwrotne, lub też, czy w doświadczeniach zdarzało się, że optymiści / pesymiści byli częściej razem w klatce, niż osobno? Czy była jakaś korelacja? Wiemy, że zwierzęta przekazują sobie emocje. We *Wprowadzeniu* Doktorantka wspomina też o społecznym aspekcie zaburzeń używania alkoholu etylowego, więc zastanawiam się, czy były to wykrywalne w doświadczeniach Doktorantki.

Po lekturze publikacji nasunęło mi się przypuszczenie, że przeprowadzanie doświadczeń w dzień mogło nieco zaburzyć rytm okołodobowy zwierząt i poniekąd wpłynąć na uzyskane wyniki, np. zachowanie zwierząt w dosyć skomplikowanych zadaniach, czy markery biochemiczne stresu. Chciałabym poprosić Doktorantkę o skomentowanie wyboru czasu testów. Czy były one przeprowadzane, np. bliżej fazy ciemnej z rana, czy w ciągu dnia? Czy zawsze o tej samej porze dla wszystkich grup eksperymentalnych?

Rozprawa zawiera drobne błędy edytorskie i kalki językowe, ale nie rzutują one na całościowy pozytywny odbiór pracy.

Niezależnie od komentarzy, czy moich drobnych uwag, całość rozprawy doktorskiej Pani mgr Agaty Cieślak-Starkiewicz oceniam wysoko. Zostały zadane ciekawe pytania badawcze, na które odpowiedziano z zastosowaniem adekwatnych testów behawioralnych. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego projektowania i przeprowadzania doświadczeń. Uzyskane wyniki zostały przedstawione klarownie i stanowią oryginalne rozwiązanie problemu

naukowego. Interpretacja wyników wskazuje, że Doktorantka posiada wiedzę teoretyczną i dojrzałość naukową niezbędną do prowadzenie samodzielnej pracy naukowej.

Chciałabym podkreślić istotność prowadzonych badań w kontekście lepszego zrozumienia zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji u ludzi. Nasza wiedza na temat tego, co się dzieje u ludzi jest mocno ograniczona przez aspekty etyczne, ale też brak dostępu do pacjentów, którzy jeszcze nie spożywali alkoholu. Dlatego bardzo cenne są tak ciekawie postawione pytania badawcze poparte finezyjnymi badaniami przeprowadzonymi w modelach zwierzęcych, co też zostało potwierdzone publikacjami.

Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023, poz. 742 z późn. zm.). W związku z tym wnioskuję 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.

dr hab. Marzena Stefaniuk