



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką
ul. Chodźki 4A (Collegium Pharmaceuticum), 20-093 Lublin
tel. (081) 448 7250

Lublin, dnia 22 stycznia 2026 roku

RECENZJA

pracy doktorskiej Pani Agaty Korlatowicz-Pasieki

pt.: *„Molekularna charakterystyka uzdeczki u szczurów o fenotypie depresji lekoopornej
oraz wpływ psylocybiny na zmiany neurobiologiczne w jądrze bocznym”*

na stopień doktora w dyscyplinie nauki medyczne

wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

pod kierunkiem dr hab. Agaty Faron-Góreckiej, prof. Instytutu

Podstawa wykonania recenzji

Podstawą wykonania recenzji było pismo Dyrektora Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, pani prof. dr hab. Katarzyny Starowicz-Bubak z dnia 17 listopada 2025 roku.

Uzasadnienie podjęcia tematu

Depresja należy obecnie do najczęściej występujących i najbardziej obciążających schorzeń psychicznych, stanowiąc jedną z głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia dotyczy ona około 280 milionów osób, niezależnie od wieku i płci. Współczesne klasyfikacje ujmują depresję jako heterogenne zaburzenie o zróżnicowanym obrazie klinicznym i wieloczynnikowej patogenezie, która została poznana jedynie fragmentarycznie, obejmuje bowiem zaburzenia funkcjonowania wielu układów neurobiologicznych. Pomimo istotnego postępu w zakresie farmakoterapii, znaczna część pacjentów nie uzyskuje satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu standardowego leczenia. Prowadzi to do rozpoznania depresji lekoopornej (ang. *Treatment-Resistant Depression*, TRD), która wiąże się z cięższym przebiegiem, znacznym pogorszeniem funkcjonowania psychospołecznego oraz ograniczoną dostępnością skutecznych metod terapeutycznych. Taka sytuacja wskazuje na konieczność poszukiwania nowych strategii leczenia, opartych na lepszym zrozumieniu mechanizmów neurobiologicznych leżących u podłoża lekooporności. W tym kontekście szczególnie

zainteresowanie budzą badania nad specyficznymi obwodami mózgowymi zaangażowanymi w regulację nastroju, motywację i przetwarzanie bodźców awersyjnych.

Recenzowana praca **mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki** wpisuje się w ten nurt badań, koncentrując się na molekularnej charakterystyce uzdeczki (*Habenula*, Hb) u szczurów o fenotypie TRD oraz ocenie wpływu psylocybiny na zmiany neurobiologiczne zachodzące w bocznym jądrze uzdeczki. Na podkreślenie zasługuje potencjalny wymiar translacyjny uzyskanych wyników, szczególnie w kontekście identyfikacji molekularnych markerów oporności na leczenie i poszukiwania nowych strategii terapeutycznych w TRD.

Ocena formalna i merytoryczna pracy

Praca doktorska jest monografią liczącą 119 stron, składa się ze Wstępu (26 stron), Hipotezy i Celu pracy (1 strona), Materiałów i Metod (11 stron), Wyników (32 strony tekstu zilustrowane 24 złożonymi rycinami i trzema tabelami), Dyskusji (24 strony) oraz podsumowania wyników w tabeli (1 strona) i Podsumowania (1.5 strony). Ponadto, Autorka dostrzegła i opisała także ograniczenia badawcze, co automatycznie rozwinęło kilka nasuwających się pytań o perspektywy prowadzonych badań. Całość uzupełnia anglojęzyczne piśmiennictwo (ponad 200 pozycji, ok. połowa z ostatnich 10 lat, 36 publikacji w latach 2023–2025), streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów i publikacji Autorki (13, w tym jedna będąca podstawą niniejszej pracy). Struktura pracy nie budzi zastrzeżeń, natomiast strona graficzna jest wyjątkowo dopracowana – ilustruje zarówno wyniki badań, jak i schematy przebiegu prowadzonych doświadczeń oraz analiz, co zwiększa klarowność przekazu i ułatwia zrozumienie kolejnych zagadnień.

Zakres badań podjętych w ocenianej pracy ma istotne znaczenie zarówno kliniczne, jak i naukowe. Depresja lekooporna pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii, a rozpoznanie mechanizmów molekularnych leżących u podłoża oporności na leczenie oraz ocena wpływu psylocybiny stanowią podejście o nowatorskim charakterze. Praca wnosi oryginalne rozwiązania do tej problematyki i wykracza poza dotychczasowe ujęcia w literaturze.

Autorka rozpoczyna pracę od rozdziału wprowadzającego, w którym przedstawia ogólną charakterystykę depresji, jej obraz kliniczny, dane epidemiologiczne oraz aktualnie stosowane metody leczenia, a następnie szeroko omawia zagadnienie depresji lekoopornej (TRD). W kolejnym podrozdziale bardzo dokładnie scharakteryzowane są szczury rasy Wistar Kyoto (WKY): omówiono ich fenotyp behawioralny, fizjologiczny i molekularny oraz odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne, udowadniając, że stanowią one zwierzęcy model TRD. Następnie opisano jądra uzdeczki, będącej tytułowym celem badań - boczne jądro uzdeczki (*Lateral Habenular Nucleus*, LHb) i środkowe jądro uzdeczki (*Medial Habenular Nucleus*, MHb) – ich neuroanatomie oraz rolę w regulacji obwodów mózgowych, krytycznych dla wielu stanów związanych z motywacją

i podejmowaniem decyzji. Zwrócono przy tym uwagę na związek aktywności tej struktury z negatywnymi stanami emocjonalnymi i zachowaniami typowymi dla depresji, takimi jak anhedonia czy wyuczona bezradność. Wstęp zamyka charakterystyka psylocybiny wraz z omówieniem wyników badań przedklinicznych i klinicznych z jej zastosowaniem. Całość tego rozdziału bardzo dobrze wprowadza czytelnika w tematykę badawczą, cechuje się logiczną konstrukcją i klarownym układem treści, co sprzyja jego odbiorowi. Jednocześnie świadczy o wszechstronnej wiedzy Doktorantki w omawianym obszarze. W moim odczuciu zabrakło jednak, choćby krótkiego wprowadzenia do tematyki i znaczenia mikroRNA, które są analizowane w dalszej części pracy.

Cel pracy został jasno sprecyzowany jako próba ustalenia charakterystyki molekularnej jąder Hb u szczurów WKY, oraz ocena wpływu psylocybiny na działanie tej struktury, a celami szczegółowymi były analiza ekspresji genów i białek w jądrach Hb oraz poszukiwanie potencjalnych molekularnych i neuronalnych markerów lekooporności, które odpowiadają za brak skuteczności standardowych terapii przeciwdepresyjnych u szczurów WKY (grupę kontrolną stanowiły szczury rasy Wistar Han, (WIS).

Sformułowanie celu poprzedzone zostało przytoczeniem danych świadczących o wyraźnym zaangażowaniu jąder Hb w regulację różnych stanów i zachowań, charakterystycznych dla depresji. Należy podkreślić, że cel pracy jest nowatorski, ma istotne znaczenie poznawcze i może stanowić podstawę do dalszych badań o charakterze translacyjnym w obszarze depresji lekoopornej.

Doktorantka przeprowadziła analizy obejmujące:

- ekspresję mikroRNA w MHb i LHb u szczurów WIS i WKY
- ekspresję genów w MHb i LHb u szczurów WIS i WKY
- poziom białka receptora serotoninowego 5-HT₇ i kanału chlorkowo-potasowego KCC2 w MHb i LHb u szczurów WIS i WKY

Następnie 4 h po podaniu psylocybiny analizowano:

- ekspresję genów w LHb u szczurów WIS i WKY (analizowano ekspresję 29 wytypowanych genów)
- poziom białka GIRK4 kodowanego przez gen *Kcnj5* w LHb u szczurów WIS i WKY
- ekspresję genu *Kcnj5* w kolejnych anatomicznie powiązanych strukturach, takich jak MHb, środkowej korze przedczołowej (mPFC), jądrze grzbietowym szwu (DR) i brzuszyną nakrywki (VTA) u szczurów WIS i WKY
- ekspresję *Gabbr2* w MHb, LHb, mPFC, DR i VTA u szczurów WIS i WKY
- ekspresję *Ppp2ca* w MHb, LHb, mPFC, DR i VTA u szczurów WIS i WKY
- ekspresję *Grin2a* w MHb, LHb, mPFC, DR i VTA u szczurów WIS i WKY

Kolejne analizy przeprowadzono 24 h po podaniu psylocybiny. Przebadano:

- przepływ prądu dokomórkowego przez kanały GIRK w komórkach LHb u szczurów WIS i WKY
- ekspresję genu wczesnej odpowiedzi komórkowej c-Fos w Hb, DR, i VTA u szczurów WIS i WKY

- ekspresję genów będących markerami plastyczności synaptycznej – Arc i Psd95 w HB, DR, i VTA u szczurów WIS i WKY

Podjęcie przez Doktorantkę tak licznych i szczegółowych badań i analiz, dotyczących wymienionych powyżej mikroRNA, genów i białek uważam za niezwykle interesujące z poznawczego punktu widzenia.

Rozdział Materiały i metody opisuje odczynniki chemiczne, zwierzęta laboratoryjne, sposób podania psylocybiny oraz przygotowania tkanek do analiz molekularnych, oraz metod izolacji miRNA, mRNA, reakcji RT-qPCR, barwienia immunofluorescencyjnego i elektrofizjologii *whole-cell patch clamp*, a także analiz statystycznych. Rozdział jest napisany klarownie, co pozwoliło na dokładne śledzenie kolejnych etapów badań i uzyskiwanych postępów. Zaproponowana i wykorzystana przez Doktorantkę metodyka i stosowane techniki badawcze są wysoce nowoczesne, wymagają dużej znajomości neuroanatomii oraz precyzji eksperymentalnej i wskazują na wysoki stopień samodzielności Doktorantki w planowaniu i realizacji badań. Doktorantka udokumentowała również, że wszystkie badania zostały zatwierdzone przez II Komisję Etyczną przy Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Zabrakło mi jedynie wskazania liczebności poszczególnych grup i całkowitej liczby wykorzystanych do doświadczeń zwierząt. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo. Analiza wyników badań została przeprowadzona bardzo starannie, z zastosowaniem różnorodnych zaawansowanych technik przy użyciu oprogramowania GraphPad Prism.

Otrzymane dane eksperymentalne Doktorantka zebrała w rozdziale Wyniki, w usystematyzowany sposób, odnosząc się do kolejnych etapów badań. Ryciny i tabele są czytelne, bardzo starannie i estetycznie przygotowane, opatrzone wyczerpującymi legendami. Takie podejście wskazuje na duże zaangażowanie i wkład pracy Doktorantki.

Następnie Doktorantka w rozdziale Dyskusja przedstawia obserwacje własne, które porównuje z doniesieniami literaturowymi. Dyskusja została poprowadzona logicznie, z dużą znajomością rozległego piśmiennictwa, choć dużym ułatwieniem dla czytelnika byłby jej podział na kilka działów tematycznych, odpowiadających kolejno przeprowadzonym badaniom. Dobrym uzupełnieniem opisu wyników jest tabela zbiorcza, w której zestawiono najważniejsze rezultaty. Postawione hipotezy badawcze pozostają w logicznym związku z zakresem przeprowadzonych analiz, uzyskanymi wynikami oraz wnioskami, co zapewnia spójność koncepcji badawczej i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki.

Większe uchybienia:

- Autorka deklaruje syntezę psylocybiny w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN, metodą opisaną przez Shiota i wsp. (2003), jednak w pracy nie przedstawiono żadnych danych potwierdzających tożsamość ani czystość otrzymanego związku (np. analiz spektroskopowych czy chromatograficznych). Brak tych danych stanowi uchybienie o charakterze metodycznym, lecz nie podważa zasadniczej wartości merytorycznej pracy;
- Str. 73: interpretacja pracy Li i wsp., 2016 budzi wątpliwości. W cytowanym badaniu wzrost ekspresji miR-182 korelował ze zmniejszoną ekspresją BDNF i CREB1 w hipokampie w modelu CUMS, a efekt przeciwdepresyjny obserwowano po wyciszeniu miR-182 lub nadekspresji BDNF. Przypisanie wzrostowi ekspresji miR-182 działania przeciwdepresyjnego nie znajduje bezpośredniego potwierdzenia w przytoczonej publikacji.
- Str. 75 – w tekście: *„Co istotne, zaburzenia funkcjonowania transportera KCC2 zostały powiązane z mechanizmami oporności na leczenie. Wykazano, że zwiększenie lub przywrócenie ekspresji bądź aktywności KCC2 może nie tylko przywracać skuteczność, ale także wydłużać okno terapeutyczne leków przeciwdrgawkowych i przeciwbólowych pierwszego rzutu”*, sformułowanie *„leki przeciwbólowe pierwszego rzutu”* jest nieprecyzyjne; nie jest jasne do jakiego typu bólu ani do jakich klas leków Autorka się odnosi, szczególnie w kontekście roli KCC2, która dotyczy głównie bólu neuropatycznego i centralnej sensytyzacji. Dalsza część tekstu nie wyjaśnia tego problemu.

Drobne uwagi:

- pisząc o depresji, Autorka dużo uwagi przywiązuje danym klinicznym (objawy) i epidemiologicznym, natomiast zabrakło mi diagnostyki i klasyfikacji;
- str. 7: sformułowanie *„Depresja ... Może również powodować symptomy fizyczne, takie jak zaburzenia snu, utratę apetytu, zmęczenie i problemy z koncentracją”* wydaje się zbyt ostrożne, i nie oddaje faktu, że objawy somatyczne stanowią integralny element obrazu klinicznego depresji;
- str. 9: *„Chociaż długotrwała remisja stanowi główny cel leczenia depresji, prawdopodobieństwo jej osiągnięcia po niepowodzeniu dwóch kolejnych prób terapeutycznych znacząco maleje, a ryzyko nawrotów oraz pogorszenia funkcjonowania społecznego i psychologicznego rośnie (Oliveira-Maia i wsp., 2023). Wraz ze wzrostem liczby nieudanych prób leczenia obniża się także szansa na osiągnięcie stabilnej remisji. Pacjenci z TRD często wykazują wyższe wskaźniki nawrotów choroby, obniżony poziom funkcjonowania społecznego oraz zwiększoną śmiertelność”* – zacytowane zdania niosą tę samą treść;
- str. 40 – fragment charakterystyki MiRNA niepotrzebnie znalazł się w rozdziale Wyniki – jako tekst wprowadzający czytelnika w zagadnienie, powinien być umieszczony we Wstępie lub Dyskusji;

- brak konsekwencji nomenklaturowych, np.: str. 14 monoaminowych, str. 74 monoaminergicznych; str. 75 raz pisane GABA-ergicznej, raz GABAergicznej; str. 87 raz pisane neuronach glutaminianergicznych, raz neuronów glutaminergicznych;
- niekonsekwencje w stosowaniu skrótów, np.: str.15 – Hip – nie wyjaśniono skrótu; strona 40 – w środkowym i bocznym jądrze uzdeczki – powinno być w MHb i LHb; str. 75 - selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny – powinno być SSRI;
- błędy edytorskie (np. str 26 – psychedeliczne – powinno być psychodeliczne; str. 64 i 66 – leżących u podstaw – powinno być leżący...; str. 67 - zwiększonym stężenia – powinno być stężeniu, w celu określenia udział – powinno być udziału; str. 73, linia 16 – brak „w”: co sugeruje jego możliwą rolę adaptacyjnych...); str. 81 – ostatnia linia – zbędne „z”; str. 82 - obniżoną wrażliwość – powinno być wrażliwością; str. 83 - wynik ten jest to zgodny – zbędne „to”; str 84 - prowadzi do jej przejście... – powinno być prowadzi do jej przejścia; str. 97 - sieci tryby domyślnego – powinno być trybu ...;

Powyższe niewielkie uwagi krytyczne dotyczące treści rozprawy, czy też komentarze redakcyjne podaję z obowiązku recenzenta, jednak nie obniżają one wysokiej wartości merytorycznej ocenianej pracy.

Wniosek końcowy

Po dokładnym zapoznaniu się z rozprawą doktorską **mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki** pt. „*Molekularna charakterystyka uzdeczki u szczurów o fenotypie depresji lekoopornej oraz wpływ psylocybiny na zmiany neurobiologiczne w jądrze bocznym*”, uważam, że Autorka pracy posiada wymaganą znajomość warsztatu metodycznego i potrafi te umiejętności odpowiednio wykorzystać w pracy eksperymentalnej, a otrzymane wyniki logicznie zinterpretować.

Na podstawie przeprowadzonej analizy merytorycznej oraz formalnej rozprawy doktorskiej mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki z pełnym przekonaniem uznaję, że odpowiada ona warunkom określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.). Powyższa ocena upoważnia mnie do przedłożenia Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie wniosku o dopuszczenie **mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki** do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę nowatorski charakter ocenianej pracy, łączący badania nad uzdeczką w modelu depresji lekoopornej z analizą molekularnych mechanizmów psylocybiny, a także wysoki poziom merytoryczny pracy, rozległy zakres przeprowadzonych badań oraz wysoki dorobek naukowy Doktorantki, zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.