

Warszawa, 11.01.2026

Dr hab. Monika Bijata
Pracownia Biofizyki Komórki
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego
Polskiej Akademii Nauk

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki
pt. „Molekularna charakterystyka uzdeczki u szczurów o fenotypie depresji lekoopornej
oraz wpływ psylocybiny na zmiany neurobiologiczne w jądrze bocznym” wykonanej w
Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr hab.
Agaty Faron-Góreckiej, prof. Instytutu**

Depresja lekooporna (TRD) stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań klinicznych. Szacuje się, że nawet 25–30 % pacjentów z depresją nie reaguje na dwie kolejne, prawidłowo prowadzone kuracje lekami przeciwdepresyjnymi. Skala problemu oraz poważne konsekwencje społeczne i ekonomiczne TRD (w tym zwiększone ryzyko samobójstwa czy hospitalizacji) skłaniają do poszukiwania nowych mechanizmów patofizjologicznych i terapii. Wobec tak dużej skali zjawiska oraz ograniczonej skuteczności dostępnych metod terapeutycznych szczególnego znaczenia nabierają badania ukierunkowane na poznanie neurobiologicznych mechanizmów leżących u podstaw depresji lekoopornej oraz identyfikację nowych celów terapeutycznych. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się strukturom mózgowym zaangażowanym w przetwarzanie bodźców awersyjnych i regulację motywacji, w tym zwłaszcza uzdeczce, która postrzegana jest jako istotny węzeł sieci neuronalnych zaburzonych w depresji.

W ten nurt badań bezpośrednio wpisuje się rozprawa mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki, której celem było przeprowadzenie szczegółowej molekularnej charakterystyki jąder uzdeczki w zwierzęcym modelu depresji lekoopornej oraz ocena wpływu psylocybiny na funkcjonowanie tej struktury. Doktorantka wykorzystwała szczury Wistar Kyoto (WKY), będące uznanym modelem depresji lekoopornej. Badania koncentrowały się na różnicach molekularnych pomiędzy szczurami WKY a kontrolnymi szczurami Wistar Han (WIS).

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 119 stron i posiada przejrzysty, logiczny oraz typowy dla prac eksperymentalnych układ edytorski. Obejmuje ona: spis treści, wykaz najważniejszych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, hipotezę i cel pracy, materiały i metody,

wyniki, dyskusję, podsumowanie, ograniczenia badawcze oraz obszerną bibliografię obejmującą wiele pozycji literaturowych, właściwie dobranych i rzetelnie cytowanych, a także spis publikacji własnych Autorki. Zachowane zostały właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami pracy, co świadczy o bardzo dobrej organizacji materiału i dojrzałości warsztatu naukowego Doktorantki.

Pod względem redakcyjnym rozprawa została przygotowana bardzo starannie i napisana jest jasnym, naukowym językiem. Jedynie miejscami można natrafić na pojedyncze niezręczne sformułowania stylistyczne, często będące kalką z języka angielskiego, co jest zjawiskiem dość typowym w pracach silnie osadzonych w literaturze anglojęzycznej. Uwagi te mają jednak wyłącznie charakter redakcyjny i w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

Rozprawę otwierają streszczenia w języku polskim i angielskim, które w sposób zwięzły, a jednocześnie klarowny, wprowadzają czytelnika w problematykę badawczą oraz syntetycznie przedstawiają najważniejsze cele i wyniki pracy. Następujący po nich rozbudowany, kilkunastostronicowy wstęp, podzielony na logicznie uporządkowane podrozdziały, stanowi bardzo dobry i kompleksowy przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącego neurobiologicznych podstaw depresji i depresji lekoopornej, a także charakterystyki zwierzęcego modelu tych zaburzeń oraz roli uzdeczki w regulacji procesów emocjonalnych i motywacyjnych. Autorka rozpoczyna od omówienia zagadnień ogólnych związanych z depresją i depresją lekooporną, po czym w sposób szczegółowy i systematyczny przedstawia szczury Wistar Kyoto jako model TRD, opisując ich fenotyp behawioralny, fizjologiczny i molekularny, odpowiedź na leczenie oraz uzasadnienie ich zastosowania jako modelu depresji lekoopornej. Następnie wprowadza czytelnika w tematykę jąder uzdeczki oraz psylocybiny jako substancji o rosnącym znaczeniu terapeutycznym.

Dla jeszcze silniejszego osadzenia pracy w aktualnym kontekście klinicznym i realiach krajowych cennym uzupełnieniem wstępu byłoby przytoczenie wyników polskiego badania epidemiologicznego dotyczącego depresji lekoopornej z 2022 roku, które precyzyjnie charakteryzuje populację pacjentów z TRD w Polsce. Takie odniesienie dodatkowo podkreśliłoby wagę podejmowanej problematyki oraz jednoznacznie umocowało prezentowane badania w polskim kontekście klinicznym i społecznym. Ponadto, dla zwiększenia przejrzystości wstępu warto byłoby rozważyć wprowadzenie syntetycznej tabeli lub schematu, który zestawiłby kluczowe różnice fenotypowe pomiędzy szczepami WIS i WKY (behawioralne, fizjologiczne i molekularne), tworząc czytelny punkt odniesienia dla dalszej części pracy. Również pomimo iż opis kliniczno-psycho społecznych uwarunkowań TRD przedstawiony na str. 11 jest trafny i dobrze oddaje złożoność problemu, wydaje się, że wymienione cechy należy traktować przede wszystkim jako czynniki ryzyka rozwoju depresji lekoopornej oraz elementy modyfikujące jej przebieg, a nie jako kryteria definiujące TRD. W praktyce klinicznej o rozpoznaniu TRD decyduje przede wszystkim brak odpowiedzi na co

najmniej dwie prawidłowo przeprowadzone terapie przeciwdepresyjne, a nie częstość i nawrotowość epizodów depresyjnych czy obecność określonych czynników psychospołecznych.

Celem rozprawy, jasno określonym w rozdziale „Hipoteza i cel pracy”, było przeprowadzenie molekularnej charakterystyki środkowego (MHb) i bocznego (LHb) jądra uzdeczki u samców szczurów WKY, a następnie ocena wpływu jednorazowej dawki psylocybiny na ekspresję wybranych miRNA, mRNA i białek w uzdeczce. Autorka zakładała, że fenotyp TRD u szczurów WKY wiąże się z odmiennym profilem ekspresji miRNA i genów oraz że psylocybina będzie normalizować te zmiany. Dodatkowym zadaniem było poszukiwanie molekularnych i neuronalnych markerów lekooporności.

Rozdział „Materiały i metody” został opracowany rzetelnie i przejrzysto. Autorka w sposób szczegółowy i jednoznaczny opisuje zastosowany model zwierzęcy, procedury podawania psylocybiny oraz punkty czasowe wykonywania poszczególnych analiz, co zapewnia pełną powtarzalność przeprowadzonych eksperymentów. Opis poszczególnych technik jest precyzyjny i wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ich jednoznaczne odtworzenie przez innych badaczy. Metody są dobrze dobrane do postawionych celów pracy, a ich zestawienie tworzy spójny i logiczny schemat badawczy.

Wyniki zostały przedstawione w sposób uporządkowany i logiczny, prowadząc czytelnika od zmian na poziomie miRNA, poprzez zmiany w ekspresji mRNA i białek, aż do analizy funkcjonalnej z wykorzystaniem elektrofizjologii. Taki wielopoziomowy schemat badań jest niewątpliwą zaletą pracy i pozwala na kompleksowe spojrzenie na badane mechanizmy. Interpretacja wyników jest w przeważającej części bardzo ostrożna i wyważona. Autorka unika jednoznacznych, zbyt daleko idących wniosków i wielokrotnie podkreśla, że obserwowane zmiany molekularne nie muszą wprost przekładać się na efekty funkcjonalne. Szczególnie wartościowe jest zwrócenie uwagi na fakt, że pomimo wyraźnych różnic w ekspresji genów i białek pomiędzy szczurami WKY i WIS, różnice elektrofizjologiczne w warunkach bazowych nie są jednoznaczne, co może wskazywać na istnienie mechanizmów kompensacyjnych na poziomie funkcjonalnym. Takie podejście świadczy o dużej rzetelności interpretacyjnej i krytycznym podejściu do własnych danych.

Na szczególne podkreślenie zasługuje tabela 8.1 zamieszczona na str. 96, która w sposób bardzo syntetyczny i przejrzysty zestawia najważniejsze wyniki pracy. Tabela ta stanowi znakomite podsumowanie uzyskanych danych i znacząco ułatwia czytelnikowi całościowe zrozumienie kluczowych różnic molekularnych pomiędzy badanymi grupami oraz wpływu psylocybiny na analizowane parametry.

Jednocześnie miejscami można odnieść wrażenie, że potencjał uzyskanych wyników mógłby zostać jeszcze pełniej wykorzystany. Przede wszystkim zabrakło bezpośredniego odniesienia zmian molekularnych do fenotypu behawioralnego. Korelacja czasowa pomiędzy zmianami ekspresji

genów i białek a ewentualnymi zmianami zachowania pozwoliłaby istotnie wzmocnić wymiar funkcjonalny i translacyjny uzyskanych wyników. W przejściu pomiędzy analizami miRNA a zmianami w ekspresji mRNA i białek odczuwalny jest brak syntetycznego zestawienia regulatorów i ich potencjalnych celów. Wprowadzenie tabeli lub schematu przyporządkowującego poszczególne miRNA do regulowanych przez nie transkryptów znacznie zwiększyłoby przejrzystość tej części pracy i ułatwiłoby czytelnikowi śledzenie zaproponowanych zależności regulacyjnych. Wyniki dotyczące wpływu psylocybiny na ekspresję komponentów szlaku GIRK oraz na prądy zależne od tych kanałów są bardzo interesujące i stanowią jedną z najmocniejszych stron rozprawy.

Rozdział „Ograniczenia badawcze” został opracowany w sposób uczciwy i dojrzały. Autorka jasno wskazuje elementy, które wymagają dalszych badań, takie jak brak jednoznacznej identyfikacji typów neuronów zawierających kanały GIRK, brak analizy wybranych interakcji białkowych czy brak dodatkowych analiz wynikający z niewielkich rozmiarów analizowanych struktur mózgu. Takie przedstawienie ograniczeń nie osłabia wartości pracy, lecz wręcz podkreśla jej rzetelność oraz wyznacza naturalne kierunki dalszych badań.

Wysoko oceniam wartość merytoryczną przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej. Założone cele badawcze zostały w pełni zrealizowane, a uzyskane wyniki mają charakter nowatorski i wnoszą istotny wkład w poszerzenie wiedzy na temat potencjalnych mechanizmów neurobiologicznych leżących u podstaw depresji lekoopornej, w szczególności roli uzdeczki. Rozprawę oceniam bardzo pozytywnie, jednak podczas jej lektury nasunęło mi się kilka uwag i pytań:

1. Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne wskazujące, że w populacji pacjentów z depresją lekooporną dominują kobiety, czy Autorka planuje w przyszłości rozszerzenie badań o samice szczurów WKY? Jakich różnic pomiędzy samcami a samicami spodziewałaby się Pani, zwłaszcza w kontekście wpływu hormonów płciowych na regulację badanych mechanizmów molekularnych i funkcjonalnych?
2. Skoro w pracy wskazuje się, że geny takie jak c-Fos, Arc czy PSD95 należą do genów wczesnej odpowiedzi, naturalne wydaje się pytanie, dlaczego nie podjęto próby oznaczenia ich ekspresji już 4 godziny po iniekcji psylocybiny. Podobnie zastanawia fakt, że pomiary elektrofizjologiczne wykonano wyłącznie po 24 godzinach, podczas gdy zmiany w ekspresji komponentów szlaku GIRK obserwowano już we wcześniejszych punktach czasowych. Autorka przytacza dane z pracy Cardera i Haslera, wskazujące, że zmiany ekspresji genów związanych z neuroplastycznością mogą rozciągać się w szerokim oknie czasowym od około 1 godziny aż do 7 dni po podaniu substancji. Czy Autorka rozważała uwzględnienie wcześniejszych punktów czasowych w swoich analizach lub planuje takie badania w przyszłości, aby dokładniej uchwycić dynamikę odpowiedzi molekularnej i funkcjonalnej na psylocybinę?

3. Czy istnieją dane dotyczące poziomu wybranych miRNA w krwi obwodowej pacjentów z TRD w porównaniu do pacjentów z depresją reagującą na leczenie oraz do osób zdrowych?
4. Czy Autorka rozważała oznaczenie poziomu wybranych miRNA w krwi obwodowej szczurów Wistar Han oraz Wistar Kyoto po podaniu psylocybiny, a następnie zestawienie tych wyników z danymi uzyskanymi w modelu klinicznym? Tego typu podejście mogłoby stworzyć bardzo interesujący most translacyjny pomiędzy badaniami przedklinicznymi a klinicznymi, zwłaszcza w kontekście przygotowywanego obecnie w Polsce niekomercyjnego badania klinicznego z wykorzystaniem psylocybiny u pacjentów cierpiących na depresję lekooporną.
5. Czy w laboratorium były lub są planowane analogiczne analizy miRNA, mRNA i białek w innych strukturach kluczowych dla patofizjologii depresji, takich jak hipokamp czy kora przedczołowa?

Wymienione powyżej uwagi nie wpływają na moją ogólnie bardzo wysoką ocenę recenzowanej rozprawy. Przedłożona do recenzji praca prezentuje wysoki poziom merytoryczny, a uzyskane wyniki wnoszą istotny i oryginalny wkład w zrozumienie mechanizmów neurobiologicznych leżących u podstaw depresji lekoopornej, w szczególności roli uzdeczki. Badania Autorki dostarczają nowych danych na temat molekularnych mechanizmów modulowanych przez psylocybinę i mogą w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych w leczeniu depresji lekoopornej.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii o dopuszczenie Pani mgr Agaty Korlatowicz-Pasieki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

AMijak