

## Ocena rozprawy doktorskiej mgr Dawida Gawlińskiego

### „Wpływ zmodyfikowanej diety matki w czasie ciąży i laktacji na fenotyp potomstwa i ryzyko uzależnienia od kokainy – potencjalna rola receptorów melanokortynowych typu 4 w mózgu u szczurów”

Badania translacyjne ostatnich lat dowodzą, że dieta spożywana w wieku młodocianym i dojrzałym ma duży wpływ na rozwój chorób mózgu, w tym uzależnień od substancji psychoaktywnych. Według koncepcji „rozwojowego pochodzenia zdrowia i choroby” (ang. *The Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD) również dieta matki w okresie płodowym, jak i wczesnym poporodowym wpływa na rozwój fizyczny i umysłowy potomstwa oraz może predysponować do wystąpienia wielu zaburzeń (np. otyłości, nasilonej impulsywności, depresji czy lęku), które inicjują rozwój zależności od substancji psychoaktywnych. Wciąż brakuje jednak danych dotyczących zależności między składem diety matki, a rozwojem u potomstwa uzależnienia od kokainy (jednego z najczęściej stosowanych globalnie narkotyków wśród substancji o działaniu psychostymulującym). Ponieważ układ melanokortynowy mózgu działając poprzez receptory melanokortynowe typu 4 (MC-4) kontroluje - między innymi - zachowania żywieniowe, pamięć, wzmocnienie pozytywne i emocje, receptory te zostały wybrane jako potencjalny molekularny biomarker mechanizmów leżących u podłoża fenotypu podatnego na kokainę u młodocianego potomstwa szczurów wywołanego odżywianiem matki.

Dysertacja zawarta jest na 145 stronach. Rozdział na początku pracy jest wstępem teoretycznym do rozprawy. Dalej następują kolejno: cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i rysunków.

We Wstępie opisano zagadnienia dotyczące rozwojowej koncepcji zdrowia i choroby, wpływu diety matki na rozwój zaburzeń mózgu u potomstwa, układu melanokortynowego oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Piśmiennictwo zawiera 303 polskich i zagranicznych pozycji, zostało dobrane prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia.

Badania opisane w pracy doktorskiej zostały zrealizowane w ramach funduszy pochodzących z grantu OPUS 11 Narodowego Centrum Nauki.

Celem niniejszej pracy było określenie roli wysokotłuszczowej (HFD), wysokowęglowodanowej (HCD) i mieszanej (o zwiększonej zawartości tłuszczu i węglowodanów, MD) diety matki ograniczonej do okresu ciąży i laktacji na zmiany behawioralne i molekularne u potomstwa obu płci w kontekście uzależnienia od kokainy.

Pracę zrealizowano z podziałem na następujące cele badawcze:

1. Kompleksowa charakterystyka wpływu zmodyfikowanej diety matki na zmiany fenotypu potomstwa ocenianego na poziomie behawioralnym na różnych etapach uzależnienia: nabywania i podtrzymywania nałogu kokainowego, abstynencji oraz nawrotu zachowań poszukiwawczych substancji uzależniającej.
2. Ocena roli modyfikacji dietetycznych w okresie ciąży i laktacji na zmiany ekspresji białka receptorów MC-4 w wybranych strukturach mózgu oraz obwodowych parametrów biochemicznych krwi u potomstwa obu płci.
3. Zbadanie wpływu samopodawania kokainy oraz okresu odstawienia od substancji uzależniającej na zmiany w ekspresji białka receptorów MC-4 w wybranych strukturach mózgu samców, będących potomstwem matek spożywających dietę kontrolną lub HCD.
4. Rola receptorów MC-4 (badania farmakologiczne z wykorzystaniem antagonisty tych receptorów) w nawrotach zachowań poszukiwawczych kokainy w grupach samców eksponowanych w czasie ciąży i laktacji na dietę kontrolną lub HCD matki.



Badania zostały przeprowadzone na szczurach obu płci szczepu Wistar Han. Każda grupa eksperymentalna w badaniach behawioralnych składała się z 12 szczurów, zaś w badaniach metabolicznych krwi i neurochemicznych z 6-9 szczurów.

W pierwszym etapie badań oceniono zarówno parametry metaboliczne w surowicy krwi, jak również zmiany neurochemiczne w obrębie receptorów MC-4 w korze przedczołowej, grzbietowym prążkowie, jądrze półleżącym przegrody, polu brzusznej nakrywki i podwzgórzu u potomstwa w okresie wczesnej dorosłości. Dodatkowo wykorzystując model dożylnego samopodawania kokainy przeprowadzono szczegółową charakterystykę zwierząt w fazie wejścia w nałóg, jego podtrzymywania, w okresie abstynencji oraz podczas nawrotów zachowań poszukiwawczych tej substancji uzależniającej.

Druga część pracy dotyczyła oceny wpływu samopodawania kokainy na układ melanokortynowy (receptory MC-4) oraz próby farmakologicznego zahamowania nawrotu zachowań poszukiwawczych kokainy z wykorzystaniem antagonisty receptorów MC-4 (ML 00253764) u samców z grup CD i HCD.

Wszystkie doświadczenia z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych zostały wykonane zgodnie z wytycznymi Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/EU w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych oraz za zgodą II Lokalnej Komisji Etycznej przy Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk.

Analizy statystyczne wykonani przy użyciu oprogramowania Statistica 13.3.

Doktorant sformułował następujące wnioski płynące z wyników jego badań:

1. Brak zbilansowanej diety matki w okresie ciąży i laktacji przyczynia się do odległych zaburzeń masy ciała, parametrów metabolicznych krwi, neurochemicznych w obrębie układu melanokortynowego oraz behawioralnych związanych z uzależnieniem od kokainy, manifestujących się w dorosłym życiu potomstwa.
2. Narażenie na nadmierną ilość makroskładników, takich jak tłuszcz i węglowodany podczas rozwoju wewnątrzmacicznego i wczesnego dzieciństwa nie wpływa na podatność potomstwa do nabywania i podtrzymywania uzależnienia od kokainy, a także na wygaszanie reakcji behawioralnej w modelu dożylnego samopodawania.
3. Potomstwo obu płci narażone na matczyną dietę bogatą w węglowodany (o dużej

- zawartości cukrów prostych i sacharozy) charakteryzuje się silniejszą nawrotowością do nałogu kokainowego po reekspozycji na bodziec warunkowy lub bezwarunkowy.
4. Samce z grupy HCD w porównaniu do zwierząt kontrolnych charakteryzują się odmiennym wzorcem ekspresji receptorów MC-4 w strukturach układu nagrody w odpowiedzi na chroniczne samopodawanie kokainy oraz jej abstynencję, co sugeruje udział tych receptorów w neurochemicznych mechanizmach związanych z różnicami obserwowanymi w trakcie nawrotów zachowań poszukiwawczych kokainy.
  5. Antagonista receptorów MC-4 zmniejsza nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy u zwierząt kontrolnych oraz potomstwa eksponowanego na matczyną dietę HCD w czasie ciąży i laktacji, wskazując tym samym, że receptory MC-4 mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu dla nowych leków mających przeciwdziałać nawrotom do nałogu kokainowego.

Do pracy nie mam uwag merytorycznych: napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno. Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego przez Doktoranta.

Dodatkowo, stwierdzam, iż w związku ze złożeniem dwóch prac do czasopisma The FABES Journal oraz Nutrition Review, gdzie Opiniowany jest pierwszym autorem, wnioskuję o dopuszczenie mgr Dawida Gawlińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie pracy cum laude.

W końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska mgr Dawida Gawlińskiego „Wpływ zmodyfikowanej diety matki w czasie ciąży i laktacji na fenotyp potomstwa i ryzyko uzależnienia od kokainy – potencjalna rola receptorów melanokortynowych typu 4 w mózgu u szczurów” w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz art. 251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. nr 65 poz. 595 z 2003 r.; Dz. U. Nr 164, poz. 1365 z 2005 r. oraz Dz. U. Nr 84, poz. 455 z 2011 r.; Dz. U. z 2015 r. poz. 1842, Dz. U. z 2016 r., poz. 882 i poz.1586).

16567572  
prof. dr hab. Józef Jarmochowiec  
specjalista psychiatra  
certyfikowany psychoterapeuta PTP  
nr 475