



KATEDRA I KLINIKA PSYCHIATRYCZNA

Warszawski Uniwersytet Medyczny

00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27 tel: 22-825-1236 fax: 22-825-1315 www.psych.waw.pl

Prof. dr hab. n. med. Marcin Wojnar

Warszawa, 07.07.2021

Katedra i Klinika Psychiatryczna

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego oraz aktywności naukowej

dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej

wykonana w związku z powołaniem na recenzenta

w postępowaniu habilitacyjnym

przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja

Polskiej Akademii Nauk

Recenzję przygotowano na podstawie przedłożonych dokumentów:

1. Autoreferatu, zawierającego informacje o dorobku naukowym oraz omówienie osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego;
2. Wykazu osiągnięć naukowych i analizy bibliometrycznej dorobku naukowego Habilitantki;
3. Monotematycznego cyklu 6 publikacji zgłoszonego jako osiągnięcie naukowe pt. „*Wpływ wymuszonej abstynencji na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy lub MDMA – przedkliniczne analizy neurochemiczne*”;
4. Oświadczeń współautorów wymienionych prac o ich indywidualnym wkładzie.

Dane biograficzne: przebieg edukacji i pracy

Dr n. med. Małgorzata Frankowska ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2002 roku uzyskując stopień magistra biologii na podstawie pracy pt. *Zmiany behawioralne podczas eksperymentalnego odczynu zapalnego – wpływ na aktywność i temperaturę ciała u myszy*, przeprowadzonej w Zakładzie

Immunobiologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Po ukończeniu studiów Habilitantka podjęła studia doktoranckie w Instytucie Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, które kontynuowała do 2007 roku. Prowadzone w Instytucie Farmakologii badania naukowe pozwoliły jej na uzyskanie w 2008 roku stopnia doktora nauk medycznych w specjalności biologia medyczna na podstawie rozprawy pt: „*Rola receptorów GABA_B w uzależnieniu kokainowym u szczurów – aspekty behawioralne i neurochemiczne*” przygotowanej pod kierunkiem Prof. Małgorzaty Filip. Po obronie doktoratu kontynuowała pracę początkowo na stanowisku asystenta, następnie od 2012 roku – adiunkta w Pracowni Farmakologii Uzależnień Zakładu Farmakologii Instytutu Farmakologii PAN. W latach 2009-2011 odbyła staż naukowy na pozycji post-doca w *Division of Cellular and Molecular Neuroscience, Department of Neuroscience* Instytutu Karolinska w Sztokholmie. Od 2016 roku pracuje nieprzerwanie w Zakładzie Farmakologii Uzależnień IF PAN.

Aktywność naukowa

Od początku pracy naukowej dr Małgorzata Frankowska koncentrowała się w swoich badaniach przede wszystkim na zagadnieniach z zakresu mechanizmów uzależnienia i oceny skutecznych metod farmakologicznych leczenia różnych uzależnień. Większość swoich badań prowadziła w Zakładzie Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk oraz w Zakładzie Neurobiologii Układu Nerwowego, Laboratorium Neurobiologii Komórki i Molekularnej w Instytucie Karolinska w Sztokholmie. Zainteresowania badawcze Habilitantki dotyczą kilku obszarów tematycznych, które obejmują przede wszystkim badania nad procesami neurochemicznymi związanymi z rozwojem uzależnienia i poszukiwaniem narzędzi farmakologicznych będących podstawą do zastosowania nowych związków w terapii tej choroby. Celem prac podejmowanych przez Habilitantkę jest także określenie zmian w ekspresji genów leżących u podstaw dysfunkcji behawioralnej związanej z uzależnieniem, które mogą okazać się istotne dla opracowania skutecznej terapii uzależnień. W ramach pracy w Zakładzie Farmakologii Uzależnień dr Frankowska prowadziła badania naukowe zarówno o zasięgu krajowym, jak i międzynarodowym, co umożliwiło jej rozbudować warsztat pracy, zastosować nowe układy eksperymentalne i pogłębić wiedzę dotyczącą mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój i podtrzymanie procesów uzależnienia.

Dr Frankowska brała udział w licznych międzynarodowych i krajowych projektach badawczych finansowanych przez NCN, MNiSW, KBN, w programach europejskich i innych

badaniach prowadzonych w ramach współpracy międzynarodowej, w tym finansowanych przez Fundację Naukową Instytutu Karolinska oraz finansowanych przez firmy farmaceutyczne, a niektórych bez sformalizowanej współpracy i finansowania. Do najważniejszych projektów należały:

- 2001 – 2004 „Podstawy neurobiologiczne, mechanizmy i metody profilaktyki oraz leczenia uzależnień”. Grant zamawiany; jako wykonawca
- 2004 – 2007 „Rola receptorów GABAB w uzależnieniu kokainowym – aspekty behawioralne (w modelach samopodawania i rozróżniania) i neurochemiczne (analiza autoradiograficzna i immunohistochemiczna)”; jako wykonawca
- 2004 – 2008 „Ligandy receptorów serotoninowych 5-HT1B jako potencjalne środki farmakoterapeutyczne w uzależnieniu od kokainy”; jako wykonawca
- 2005 – obecnie „Znaczenie kompleksów heteromerycznych receptorów dopaminowych, adenozynowych i glutaminianergicznym w mechanizmie działania substancji uzależniających”. Division of Cellular and Molecular Neuroscience, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja; jako wykonawca
- 2005 – 2006 „Psychotropowe efekty endogennych kanabinoidów i ligandów receptorów kanabinoidowych”. Zakład Farmaceutyczny Solvay, Weesp, Holandia; wykonawca
- 2007 – 2008 „Wpływ pozytywnego modulatora receptorów GABAB CGP 7930 na efekty behawioralne kokainy u szczurów”. Grant promotorski; jako główny wykonawca
- 2007 – 2009 „Udział neurotransmisji dopaminowej i układów opioidowych w efektach rozróżniających CP 55,940, agonisty receptorów kanabinoidowych CB1”. Division of Cellular and Molecular Neuroscience, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja; jako główny wykonawca
- 2009 – 2013 „Kinaza białkowa ERK1/2 jako wewnątrzkomórkowy obiekt badań nad mechanizmem uzależnienia od kokainy i jako cel potencjalnej farmakoterapii tej choroby”, Polpharma; jako wykonawca
- 2010 – 2011 „Understanding cocaine addiction. A2A-D2 and A1-D1 heteromers as novel targets for cocaine action”. Division of Cellular and Molecular Neuroscience, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja; jako główny wykonawca
- 2011 – 2012 „Nowe neuronalne mechanizmy działania kokainy” Zakład Klinicznej i Doświadczalnej Farmakologii, University of Ferrara; jako wykonawca
- 2011 – 2015 „De-Me-Ter: Depresja-Mechanizm-Terapia. Zadanie 5.1: Współwystępowanie depresji i uzależnienia od substancji psychoaktywnych – badania u szczurów z genetycznym typem depresji i/lub u szczur w z depresją nabytą”; jako wykonawca
- 2012 – 2016 „Rola receptorowych kompleksów heterodimerycznych mGlu5-D2 w wygaszaniu zachowań poszukiwawczych związanych z uzależnieniem od substancji psychostymulujących (kokaina i MDMA): analiza behawioralna i biomolekularna u szczurów”. Grant naukowy dla osób rozpoczynających karierę naukową - SONATA; jako kierownik projektu
- 2013 – 2014 „Effects of acute and repeated agomelatine administration on the rewarding effects of cocaine as well as on cocaine-priming and discrete contextual cue induced relapses in bulbectomized rats”. Institut De Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.),

Suresnes Cedex, Francja; Kierownik projektu: Prof. dr hab. Małgorzata Filip i dr Małgorzata Frankowska

2013 – 2020 „Epigenetyczne mechanizmy regulujące głód narkotykowy i nawrót nałogu kokainowego” Grant MAESTRO; jako wykonawca

2015 – 2016 „Wpływ nowej pochodnej N-acetylocysteiny na nagradzające efekty kokainy oraz na nawrót indukowany wyzwalającą dawką kokainy lub bodźcem warunkowym u bulbektomizowanych szczurów”. Zakład Chemii Biologicznej Instytutu Nauk o Życiu, The Hebrew University of Jerusalem, Jerozolima, Izrael; jako główny wykonawca

2015 – 2018 „Efekty i potencjalne mechanizmy działania disulfiramu i nepikastatu w uzależnieniu od morfiny u zwierząt doświadczalnych”. Konsorcjum z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym, kierownik projektu Dr Patrycja Kleczkowska. Grant SONATA: Habilitantka była kierownikiem projektu ze strony Partnera (Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk)

2016 – 2021 „Dieta matki w czasie ciąży i karmienia jako czynnik zwiększający ryzyko uzależnienia od kokainy u potomstwa - przedkliniczne badania behawioralne i neurochemiczne nad rolą receptor w melanokortynowych typu 4 w mózgu u szczurów”. Grant OPUS; jako wykonawca

2017 – obecnie „Rola neutralnej sfingomielinazy w uzależnieniu od alkoholu”. Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Niemcy; Grant NAWA wymiana bilateralna DAAD; jako wykonawca

2020 „Nowa generacja immunoterapii nowotworów oparta o aktywację odpowiedzi immunologicznej pacjent w”, badania przemysłowe i prace rozwojowe realizowane przez przedsiębiorstwa w ramach projektu Unii Europejskiej, Ryvu Therapeutics, Kraków; jako kierownik projektu.

W 4 projektach dr Frankowska pełniła funkcję kierownika projektu, w pozostałych programach badawczych była głównym wykonawcą (4 projekty) lub wykonawcą (w 11 projektach). Wyniki jej prac w wymienionych projektach badawczych zostały przedstawione w wielu znaczących publikacjach.

Dorobek naukowy dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej obejmuje ogółem **66** pełnotekstowych publikacji, w tym **56** prac oryginalnych (**42** po doktoracie) i **10** przeglądowych (**8** po doktoracie); **wszystkie** prace były opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (!). Dr. Frankowska jest pierwszym autorem w **12** publikacjach. Ponadto Habilitantka była pierwszym autorem **1** rozdziału w monografii zagranicznej. Dorobek Kandydatki uzupełnia **67** doniesień zjazdowych na konferencjach naukowych, w tym **63** na zjazdach międzynarodowych i **4** na zjazdach krajowych; **39** abstraktów było opublikowanych w czasopiśmie bez punktacji, a **24** abstrakty w piśmie z punktacją (łączy współczynnik wpływu **72,283**, punkty MNiSW – **590**).

Sumaryczny **Impact Factor** wszystkich opublikowanych prac Kandydatki wynosi **228,416** oraz **3258,5** punktów MNiSW. Łączna liczba cytowań wynosi **1422** (bez autocytowań – **1279**), a wskaźnik Hirscha dla wszystkich publikacji – **20**.

Najważniejsze prace Habilitantki były opublikowane w takich czasopismach jak: *Journal of Psychopharmacology*, *European Journal of Pharmacology*, *Neuropeptides*, *Brain Research*, *Psychopharmacology*, *Pharmacological Reports*, *Journal of Physiology and Pharmacology*, *Neuropharmacology*, *Journal of Neural Transmission*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *Neuropsychopharmacology*, *Addiction Biology*, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *Behavioural Brain Research*, *Neurotoxicity Research*, *Molecular Neurobiology*, *Hippocampus*, *Molecules*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Nutrients*, *Cerebral Cortex*, *Developmental Cognitive Neuroscience*.

Wyniki badań dr Frankowskiej były przedstawiane na licznych kongresach, zjazdach, sympozjach i konferencjach naukowych w kraju i za granicą. Habilitantka wygłosiła 5 wykładów na zaproszenie, 6 referatów na kongresach i liczne referaty na spotkaniach i szkoleniach naukowych.

Kandydatka była wielokrotnie wyróżniona nagrodami naukowymi przyznawanymi przez Wydział V Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk, Karolinska Institutet w Sztokholmie, Fundusz KNOW oraz Fundusz NAWA. Otrzymywała także stypendia naukowe szwedzkiej fundacji Torsten och Rangnar Soderbergs Foundation, Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, NIDA i ECNP.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Oprócz intensywnej aktywności badawczej, dr Małgorzata Frankowska prowadzi działalność dydaktyczną, która obejmuje opiekę naukową nad studentami polskimi w czasie praktyk studenckich, studentami zagranicznymi uczestniczącymi w praktykach i szkoleniu w ramach programu ERASMUS i ERASMUS Plus. Habilitantka zajmuje się także szkoleniem młodej kadry naukowej: w latach 2018 – 2019 była promotorem pacy magisterskiej mgr Pauliny Surówki pt „*Wpływ inhibitora β -hydroksylazy dopaminy na nagradzające efekty morfiny w modelu jej dożylnego samopodawania*” obronionej na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie oraz promotorem pomocniczym 3 prac doktorskich: 2 obronionych z wyróżnieniem w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie w roku 2019 i 2020 oraz w jednym otwartym przewodzie doktorskim na Uniwersytecie Medycznym w

Lublinie. W ramach działalności popularyzującej naukę dr Frankowska prowadzi wykłady na spotkaniach i szkoleniach naukowych.

Dr Małgorzata Frankowska jest członkiem kilku towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF, od 2007 roku), *Society of Neuroscience* (SfN; w latach 2009–2011), *European College of Neuropsychopharmacology* (ECNP, w latach 2006–2010) oraz Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (PTBUN, od 2019 roku).

W latach 2009–2011 dr Frankowska odbyła staż naukowy w ośrodku zagranicznym – w Zakładzie Badań Układu Nerwowego Instytutu Karolinska w Sztokholmie oraz w 2017 roku kilkutygodniowy staż w Zakładzie Badań Układu Nerwowego na Uniwersytecie Medycznym w Południowej Karolinie (USA). Jest członkiem rady redakcyjnej czasopisma *Medicina Internacia Revou/International Medicine Review*. Pełniła funkcję recenzenta w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, takich jak *Pharmacological Reports*, *Addiction Biology*, *Journal of Addiction Behaviors, Therapy and Rehabilitation*, *Behavioral Brain Reserch*, *European Journal of Pharmacology*.

Habilitantka brała udział w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych i międzynarodowych, między innymi jako organizator i przewodnicząca sesji „Depression” na 18-tym i 19-tym International Medical Esperanto Congress w Opawie (Czechy, 2012) i Budapeszcie (2014); sesji „Emerging concepts in dopaminergic system development and regulation” na 5 Zjeździe Mediterranean Neuroscience Society w Santa Margherita di Pula na Sardynii (2015); sesji „Neurobiology of Addiction” na konferencji Neuronus IBRO w Krakowie (2020) oraz sesji „Genes affect your risk for addiction” na 4-tym Central European Biomedical Congress w Krakowie (2021). Ponadto Habilitantka trzykrotnie była członkiem komitetu organizacyjnego Central European Biomedical Congress w Krakowie (2016, 2018, 2021), odpowiadając za organizację formalną kongresów oraz pozyskanie środków finansowych.

W 2016 roku Habilitantka była współautorką zgłoszenia patentowego: *N-Acetylcy-steine-amide (AD4) for the treatment of substance use disorder* (U.S. Application Number 62 321 323) wraz z Joanną Jastrzębską, Małgorzatą Filip i Daphne Atlas.

Ocena osiągnięcia naukowego

Zgłoszone przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe dotyczy badań nad *Wpływem wymuszonej abstynencji na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy lub MDMA – przedkliniczne analizy neurochemiczne*.

Osiągnięcie naukowe Habilitantki obejmuje następujące publikacje:

1. Frankowska M, Marcellino D, Adamczyk P, Filip M, Fuxe K. Effects of cocaine self-administration and extinction on D2-like and A2A receptor recognition and D2-like/Gi protein coupling in rat striatum. *Addict Biol.* 2013;18(3):455-66.
2. Frankowska M, Miszkiel J, Pomierny-Chamioło L, Pomierny B, Giannotti G, Suder A, Filip M. Alternation in dopamine D2-like and metabotropic glutamate type 5 receptor density caused by differing housing conditions during abstinence from cocaine self-administration in rats. *J Psychopharmacol.* 2019;33(3):372-382.
3. Frankowska M, Miszkiel J, Pomierny-Chamioło L, Pomierny B, Borelli AC, Suder A, Filip M. Extinction training following cocaine or MDMA self-administration produces discrete changes in D2-like and mGlu5 receptor density in the rat brain. *Pharmacol Rep.* 2019;71(5):870-878.
4. Gawlińska K, Jastrzębska J, Gamberini S, Gawliński D, Pieniążek R, Suder A, Wydra K, Frankowska M. The impact of GABAB receptors and their pharmacological stimulation on cocaine reinforcement and drug-seeking behaviors in a rat model of depression. *Eur J Pharmacol.* 2020; 883:173324.
5. Gawlińska K, Frankowska M, Gawliński D, Piechota M, Korostyński M, Filip M. Cocaine Administration and Its Abstinence Conditions Modulate Neuroglia. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21):7970.
6. Frankowska M, Miszkiel J, Pomierny-Chamioło J, Pomierny B, Borelli AC, Suder A, Filip M. The impact of 3,4-methylenedioxymethamphetamine abstinence on seeking behavior and the expression of the D2-like and mGlu5 receptors in the rat brain using saturation binding analyses. *J Physio Pharm* 2020; 71(4):537-546.

Na monotematyczny cykl prac będący osiągnięciem naukowym dr Frankowskiej składa się 6 prac oryginalnych, które zostały opublikowane w czasopiśmie listy filadelfijskiej z istotnym wskaźnikiem oddziaływania. Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe powstało podczas prowadzonych przez Habilitantkę badań nad neurochemicznymi mechanizmami uzależnienia w poszukiwaniu nowych związków farmakologicznych mogących znaleźć zastosowanie w terapii uzależnień. Większość badań Habilitantka przeprowadziła podczas pracy w Zakładzie Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii PAN oraz podczas dwuletniego pobytu w kierowanym przez Prof. Kjella Fuxe Laboratorium Neurobiologii Komórki i Molekularnej Zakładu Neurobiologii Układu Nerwowego Instytutu Karolinska w Sztokholmie.

Zgłoszone prace zostały opublikowane w latach 2013-2020 w zespole badawczym Instytutu Farmakologii PAN, częściowo we współpracy z ośrodkami zagranicznymi; w 4 pracach dr Małgorzata Frankowska jest pierwszym autorem, w dwóch – drugim lub ostatnim, a jej wkład w powstanie wszystkich jest znaczący, co zostało potwierdzone oświadczeniami współautorów. We wszystkich artykułach dr Frankowska była autorem korespondencyjnym. Wzmiankowane publikacje zostały zamieszczone w czasopismach o uznanej pozycji naukowej, których łączny współczynnik wpływu (IF) wynosi **22,267**, a punktacja MNiSW – **525**.

Omawiany monotematyczny cykl publikacji to prace oryginalne dotyczące głównego nurtu tematyki badawczej dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej – oceny behawioralnych, neurochemicznych i molekularnych mechanizmów uzależnień na modelach zwierzęcych. Prezentowane w osiągnięciu habilitacyjnym badania, które Kandydatka prowadziła we współpracy z badaczami z wiodących ośrodków, stanowią istotny wkład w globalną wiedzę na temat patogenezy i mechanizmów rozwoju uzależnień.

We wprowadzeniu do cyklu Kandydatka wskazuje, że długotrwałe przyjmowanie substancji psychoaktywnych prowadzi do patologicznych zmian w równowadze neurochemicznej mózgu i zaburzeń regulacji układu nagrody, funkcjonalnych struktur mózgu obejmujących przede wszystkim mezo-kortykolimbiczny szlak dopaminowy, wychodzący z dopaminergicznych komórek pola brzusznej nakrywki, a kończący się w jądrze półkuli lub w korze przedczołowej. Do istotnych substancji uzależniających należą psychostymulanty, takie jak kokaina i MDMA, których mechanizm działania związany jest z hamowaniem wychwytu zwrotnego dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w OUN. Poza wpływem na uwalnianie monoamin, kokaina i MDMA pobudzają także przekąźnictwo glutaminergiczne, czego następstwem może być rozwój uzależnienia oraz neurotoksyczny wpływ środków stymulujących. Działanie euforyczne kokainy i MDMA jest istotną przyczyną sięgania po te substancje przez ludzi. Powtarzane ich używanie prowadzi do rozwoju uzależnienia, polegającego na przymusie zdobywania i przyjmowania substancji uzależniającej dla uzyskania efektu psychoaktywnego i równocześnie uniknięcia emocjonalnego dyskomfortu spowodowanego odstawieniem środka. Duży potencjał uzależniający kokainy i MDMA skłania do wyjaśniania neurobiologicznych podstaw powstawania choroby oraz poszukiwania skutecznych i szybkich metod leczenia uzależnienia od psychostymulantów. Ważną rolę w badaniach behawioralnych i neuromolekularnych mechanizmów uzależnienia odgrywają modele zwierzęce, które imitują procesy uzależnienia od substancji psychoaktywnych u ludzi.

Modele zwierzęce pozwalają na równoczesną ocenę występujących zmian ważnych parametrów behawioralnych, molekularnych i neurochemicznych.

Celem prowadzonych przez dr Frankowską badań opisanych w czterech publikacjach z przedstawionego do oceny cyklu habilitacyjnego była analiza wpływu wymuszonej abstynencji od samopodawania kokainy i MDMA prowadzonej w różnych warunkach eksperymentalnych na nawrót zachowań poszukiwawczych i zmiany receptorowe. W badaniach behawioralnych prezentowanych w tych pracach Habilitantka potwierdziła, że kokaina i MDMA mają silny potencjał uzależniający. Obie substancje indukowały u zwierząt reakcję behawioralną mającą na celu pozyskanie substancji uzależniającej, która po długotrwałym przyjmowaniu kokainy lub MDMA utrzymywała się na stałym poziomie. Istotna różnica między kokainą a MDMA pod względem czasu niezbędnego do wygaszenia reakcji instrumentalnej wynikała między innymi z alternatywnego mechanizmu działania obu substancji związanego ze zwiększeniem poziomu monoamin na zakończeniach aksonów: serotoniny i dopaminy.

Ciekawe, znakomicie metodologicznie zaplanowane i konsekwentnie zrealizowane badania Habilitantki wskazują, iż wśród różnych warunków środowiskowych podczas wymuszonej abstynencji wzbogacenie środowiska może być najskuteczniejszą interwencją zmniejszającą głód narkotykowy i ryzyko nawrotu do nałogu wywołanego przez bodźce środowiskowe związane z pobieraniem kokainy lub MDMA.

Ponadto, w efekcie przeprowadzonych badań dr Frankowska konkluduje, iż wymuszona abstynencja od kokainy lub MDMA prowadzona w różnych warunkach eksperymentalnych (klatka eksperymentalna, wzbogacone środowisko, izolacja socjalna) zmienia ekspresję i powinowactwo receptorów A2A, D2 i mGlu5. Obserwowane zmiany w ekspresji badanych receptorów są specyficzne dla określonego regionu mózgu i związane z farmakologicznymi lub motywacyjnymi cechami obu badanych substancji psychoaktywnych. Uczenie oparte na wygaszaniu reakcji instrumentalnej lub wzbogacone środowisko odwraca obserwowane w strukturach podkorowych deficyty receptorów D2 i mGlu5 u zwierząt uzależnionych od kokainy lub MDMA.

Celem kolejnej pracy zamieszczonej w cyklu habilitacyjnym dr Frankowskiej była neurochemiczna i behawioralna analiza wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej prowadzonej w klatkach eksperymentalnych z wygaszaniem reakcji instrumentalnej u zwierząt z nabytą depresją, ze szczególnym uwzględnieniem roli receptorów GABA_B. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że agoniści receptorów GABA_B osłabiają właściwości nagradzające kokainy oraz redukują nawrót zachowań poszukiwawczych tej substancji wywołany bodźcem warunkowym lub bezwarunkowym u badanych zwierząt doświadczalnych,

co potwierdza udział tych receptorów w mechanizmach uzależnienia od substancji psychostymulujących oraz przypuszczalną rolę receptorów GABA_B w patogenezie współwystępującej depresji. Rozwój depresji, w przypadku zastosowanego przez Habilitantkę modelu eksperymentalnego, jest związany z istotnymi zmianami poziomu podjednostek GABA_B w mózgu szczurów, a zmiany te są głównie związane z deficytem podjednostki GABA_{B2} receptora.

Cenne wyniki przeprowadzonych badań Habilitantki poszerzają wiedzę dotyczącą roli układu GABA-ergicznego w mechanizmie poszukiwania substancji psychoaktywnej i wskazują na receptory GABA_B jako potencjalny cel farmakologiczny w leczeniu uzależnienia od kokainy. Funkcjonalne znaczenie tej obserwacji neurochemicznej powinno być potwierdzone w dalszych eksperymentach, które mogą ostatecznie otworzyć nowy rozdział w opracowywaniu leków wpływających na zaburzenia z istotnym udziałem receptorów GABA_B, takie jak uzależnienie od substancji psychostymulujących i współistniejąca depresja.


Celem ostatniej pracy włączonej do cyklu osiągnięcia naukowego Habilitantki była analiza wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej u szczurów na zmiany w ekspresji genów i białek związanych z prawidłowym funkcjonowaniem komórek glejowych. Założeniem przeprowadzonych badań była wcześniejsza obserwacja, iż zmiany w obrębie ekspresji genów obserwowane w trakcie abstynencji (wygaszania reakcji instrumentalnej) są równie istotne w procesie uzależnienia; zatem identyfikacja tych zmian może być kluczowa dla odkrycia w przyszłości skuteczniejszej farmakoterapii zapobiegającej nawrotom. Prezentowane w ostatniej pracy wyniki badań dr Frankowskiej sugerują, że abstynencja kokainowa wywołuje znaczące zmiany w ekspresji genów związane z prawidłowym funkcjonowaniem komórek glejowych. Ta obserwacja może sugerować istotny udział gleju w zmianach adaptacyjnych mózgu związanych z ekspozycją na kokainę oraz uzyskać potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu tej choroby mózgu jaką jest uzależnienie.

Zdecydowana większość osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych nie ma świadomości potrzeby leczenia i nie poszukuje terapii. Wyniki przeprowadzonych przez Habilitantkę wraz z zespołem serii badań potwierdzają wartość takiej strategii terapeutycznej, w której uwzględnia się utrzymywanie uzależnionego pacjenta w stanie abstynencji, nauczenie go rozpoznawania objawów głodu i technik doraźnego radzenia sobie z silnym pragnieniem sięgnięcia po substancję uzależniającą, pojawiającym się w sytuacjach stresowych i w związku z zaburzeniami emocjonalnymi. Dlatego zastosowanie odpowiedniej terapii behawioralnej połączonej z ukierunkowaną farmakoterapią uwzględniającą wpływ na odpowiednią pulę receptorów i tym samym aktywacja lub zahamowanie odpowiednich neuroprzekazników lub

neuromodulatorów, daje szansę na skuteczniejsze radzenie sobie z chorobą, która towarzyszy pacjentom do końca życia.

Badania dr Małgorzaty Frankowskiej opisane w monotematycznym cyklu prac zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe pozwoliły na podkreślenie znaczenia i konieczności prowadzenia dalszych badań w celu pełniejszego zrozumienia kluczowych mechanizmów rozwoju uzależnień oraz poszukiwania nowych środków farmakologicznych, mogących posłużyć w leczeniu tej trudnej grupy pacjentów używających przewlekle substancji psychoaktywnych. Warto zaplanować kolejne projekty badawcze, które posłużyłyby ocenie efektu leków wpływających na układ GABA-ergiczny czy glutaminergiczny. Obecnie nie dysponujemy takimi środkami, które mogłyby pomóc w skutecznym leczeniu uzależnienia od psychostymulantów.

Podsumowując należy stwierdzić, że zainteresowania naukowe dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej są jasno sprecyzowane i konsekwentnie realizowane od początku jej kariery naukowej. Dorobek naukowy uzyskany w ciągu 13 lat od uzyskania stopnia doktora nauk medycznych jest znaczący, a publikacje stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na temat mechanizmów związanych z rozwojem i podtrzymaniem uzależnienia, w szczególności procesów neurochemicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym oraz poszukiwania nowych środków farmakologicznych do zastosowania w leczeniu osób uzależnionych. Wybitna aktywność naukowa Habilitantki oraz znacząca wartość osiągnięcia naukowego – cyklu powiązanych tematycznie artykułów opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych – w mojej opinii spełniają kryteria wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85, 374, 695, 875, 1086). Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk wniosek o dopuszczenie dr n. med. Małgorzaty Frankowskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Psychiatrycznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. n. med. Marcin Wojnar