

Kraków 26 lipca 2021



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Recenzja członka komisji habilitacyjnej  
dotycząca osiągnięcia naukowego i aktywności naukowej  
doktor nauk medycznych Małgorzaty Frankowskiej  
adiunkta w Zakładzie Farmakologii Uzależnień  
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja  
Polskiej Akademii Nauk z siedzibą w Krakowie

Wydział Lekarski

### **I. Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej**

Dr Małgorzata Frankowska z wykształcenia jest biologiem, w roku 2002 ukończyła studia wyższe na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytetu Jagiellońskiego kierunku biologia. Jej praca magisterska realizowana była w Zakładzie Immunologii Ewolucyjnej, Instytutu Zoologii, UJ i dotyczyła oceny zmian behawioralnych związanych z eksperymentalnym odczynem zapalnym w modelu mysim. W latach 2003-2007 odbyła studia doktoranckie w Instytucie Farmakologii PAU, broniąc w 2008 roku rozprawę doktorską pt. "Rola receptorów GABA<sub>B</sub> w uzależnieniu kokainowym u szczurów – aspekty behawioralne i neurochemiczne" i uzyskując stopień doktora medycyny (specjalność biologia medyczna). Promotorem doktoratu była prof. Małgorzata Filip. Od początku swej pracy zawodowej jest związana z Instytutem Farmakologii PAU w Krakowie. Od roku 2016 jest adiunktem w Zakładzie Farmakologii Uzależnień. W latach 2009-2011 przebywała na stażu podoktorskim w Karolinska Institut w Szwecji (Department of Neuroscience).

Katedra i Klinika

Chorób Metabolicznych

PL 31-501 Kraków

ul. Kopernika 15

tel. +48 12 424 83 31

+48 12 424 83 01

+48 12 424 83 00

fax +48 12 421 97 86

metabol@cm-uj.krakow.pl

metabol.cm-uj.krakow.pl

## **II. Ocena osiągnięcia naukowego „Wpływ wymuszonej abstynencji na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy lub MDMA – przedkliniczne analizy neurochemiczne”.**

Osiągnięcie naukowe zaprezentowane przez dr Frankowską dotyczy kwestii uzależnienia od substancji psychoaktywnych - kokainy i MDMA. Uzależnienia takie stanowią duży problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Ocenia się, że w populacji europejskiej w ciągu jednego roku do tych substancji lub związków chemicznych im pokrewnych sięga przynajmniej raz kilka procent populacji. Mimo początkowych sukcesów w terapii uzależnień znaczący odsetek osób uzależnionych wraca do nałogu. Dzieje się tak między innymi w wyniku działania bodźców zewnętrznych. Skala problemu związanego z uzależnieniem od kokainy i MDMA jest bardzo znacząca, stąd też duże znaczenie badań dotyczących leczenia uzależnienia, w tym tych, które dotyczą jego neurobiologicznych podstaw, także w kontekście powrotów do zażywania obu substancji.

Dr med. Małgorzata Frankowska przedstawiła do oceny osiągnięcie naukowe w postaci cyklu 6 publikacji o łącznym IF 22,26, punktacja MNiSW 525. Publikacje ukazały się w okresie lat 2013 - 2020. Wszystkie prace mają charakter oryginalny. Kandydatka jest pierwszą autorką w 4 artykułach, w jednym jest ostatnią i korespondującą autorką, a w jednym drugą. Z przedstawionych dokumentów, w tym oświadczeń współautorów, wynika, że do każdej pracy kandydatka wniosła znaczący udział w proces ich powstawania.

Całość badań została przeprowadzona na szczurzym modelu zwierzęcym. Habilitantka wskazuje, że w przedstawionym osiągnięciu zrealizowała trzy cele badawcze. Po pierwsze, dokonała analizy wpływu wymuszonej abstynencji od samopodawania kokainy i MDMA prowadzonej w różnych warunkach eksperymentalnych na nawrót zachowań poszukiwawczych i zmiany receptorowe. Cel ten został zrealizowany przez publikację 4 artykułów. Pierwsza praca oryginalna dotycząca tego zagadnienia pt. „*Effects of cocaine self-administration and extinction on D2-like and A2A receptor recognition and D2-like/Gi*

*protein coupling in rat striatum.*” została opublikowana w czasopiśmie *Addiction Biology* w roku 2013 (IF w roku publikacji 5,9). Druga praca związana z tym zagadnieniem to tekst *"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."*, który ukazał się w *Journal of Psychopharmacology* w roku 2019 (IF – 3,1). Kolejny tekst oryginalny związany z realizacją pierwszego celu badawczego nosił tytuł *"Extinction training following cocaine or MDMA self-administration produces discrete changes in D 2-like and mGlu 5 receptor density in the rat brain"* i został opublikowany w *Pharmacological Reports* (2019, IF – 2,7). Ostatnie z doniesień lokujące się w tej grupie publikacji to praca pt. *"The impact of 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA) abstinence on seeking behavior and the expression of the D2-like and mGlu5 receptors in the rat brain using saturation binding analyses."*, która ukazała się w *Journal of Physiology and Pharmacology* (2020, IF – 2,6). W wyniku przeprowadzonych badań eksperymentalnych w modelu szczurzym uzależnienia, autorka wraz z zespołami badawczymi wykazała, że podczas wymuszonej abstynencji, wzbogacenie środowiska było najskuteczniejszą interwencją zmniejszającą głód narkotykowy i redukującą nawrót do nałogu wywołany przez bodźce środowiskowe związane z pobieraniem kokainy lub MDMA. Wymuszona abstynencja od kokainy lub MDMA realizowana w różnych warunkach eksperymentalnych (klatka eksperymentalna, wzbogacone środowisko, izolacja socjalna) zmieniała ekspresję oraz powinowactwo receptorów A2A, D2 i mGlu5. Obserwowane zmiany w ekspresji badanych receptorów były specyficzne dla danego regionu mózgu i związane z farmakologicznymi oraz motywacyjnymi cechami badanych substancji uzależniających. W posumowaniu końcowym, kandydatka stwierdza, że uczenie oparte na wygaszaniu reakcji instrumentalnej lub wzbogacone środowisko odwracało typowe zmiany receptorowe u zwierząt uzależnionych od kokainy i MDMA.

Drugi z celów zrealizowanych w prezentowanym osiągnięciu dotyczył przeprowadzenia neurochemicznej i behawioralnej analizy wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej prowadzonej w klatkach eksperymentalnych z wygaszaniem reakcji instrumentalnej u zwierząt z depresją nabytą oraz roli receptorów GABA<sub>B</sub> i ich farmakologicznej stymulacji. Z realizacją tego celu badawczego związana jest publikacja z *European Journal of Pharmacology* z roku 2020 pt. *"The impact of GABAB receptors and their pharmacological stimulation on cocaine reinforcement and drug-seeking behaviors in a rat model of depression."*. W pracy tej wykazano, że farmakologiczna stymulacja receptorów GABA<sub>B</sub> osłabia efekty nagradzające kokainy, a także zmniejsza nawrotowość zachowań poszukiwawczych zarówno u zwierząt kontrolnych jak i w grupie z depresją nabytą. W oparciu o ten fakt sformułowany został wniosek, że receptory te są zaangażowane w modulowanie współwystępującej choroby afektywnej i uzależnienia. Udowodniono ponadto, że pojawienie się depresji w opisanym modelu eksperymentalnym jest związane ze znamionymi zmianami poziomu podjednostek GABA<sub>B</sub> w mózgu szczurów, a zmiany te są głównie związane ze zmniejszeniem ekspresji receptora GABA<sub>B2</sub>. Autorzy podsumowują, że uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia i pogłębienia, niemniej stanowią one potencjalną podstawę do opracowania nowych leków oddziałujących na receptory GABA<sub>B</sub> użytecznych we współistniejącej depresji i uzależnieniu od kokainy.

Trzeci cel zrealizowany przez kandydatkę w ramach omawianego osiągnięcia to analiza wpływu wymuszonej abstynencji kokainowej prowadzonej w klatkach eksperymentalnych z wygaszaniem reakcji instrumentalnej lub w klatkach domowych w warunkach izolacji socjalnej u szczurów na zmiany w ekspresji genów i białek związanych z prawidłowym funkcjonowaniem komórek glejowych. Cel ten został zrealizowany przez publikację artykułu oryginalnego *"Cocaine Administration and Its Abstinence Conditions Modulate Neuroglia"* w piśmie *International Journal of Molecular Science* (2020, IF – 4,5). Wyniki eksperymentów z

tej pracy wskazują na fakt, że abstynencja kokainowa wywołuje istotne zmiany w ekspresji genów związanych z fizjologicznym funkcjonowaniem komórek glejowych. Powyższe sugeruje udział komórek gleju w zmianach adaptacyjnych mózgu, które wiążą się z ekspozycją na kokainę. Fakt ten może być wykorzystany w dalszych pracach nad rozwojem leków stosowanych w leczeniu uzależnień.

Wnioski końcowe całego osiągnięcia, które łączą realizację wszystkich trzech celów terapeutycznych, wskazują na konieczność nauczania pacjenta rozpoznawania objawów głodu i technik doraźnego radzenia sobie nim, szczególnie w sytuacjach stresowych i przy współistniejących zaburzeniach emocjonalnych.

W podsumowaniu oceny habilitacyjnego osiągnięcia naukowego doktor Małgorzaty Frankowskiej należy wskazać, że wszystkie 6 publikacji wchodzących w skład cyklu koncentruje się wokół problemu badania w modelu zwierzęcym substancji psychoaktywnych i nawrotu uzależnienia od nich ze szczególnym uwzględnieniem analiz receptorowych. W opinii recenzenta zebrane w cykl artykuły oryginalne mają wspólny mianownik tematyczny stanowiący uzasadnienie do ich łącznej prezentacji. Sumaryczny Impact Factor cyklu habilitacyjnego wynosi ponad 22,2 pkt a punktacja MNiSW 525. W tym kontekście przedstawione osiągnięcie należy ocenić bardzo pozytywnie. Uzyskane wyniki wnoszą nowe dane do obszaru medycyny przedklinicznej uzależnień. Parametry bibliometryczne należy uznać za wystarczające, spełniające z naddatkiem oczekiwania stawiane osiągnięciom habilitacyjnym w dyscyplinie nauki medyczne. Recenzent nie jest ekspertem w zakresie badań molekularnych u zwierząt, stąd też trudno mu się odnieść do szczegółowych laboratoryjnych technik badawczych. W mojej ocenie w kwestii przełożenia wyników eksperymentów na zwierzętach na ludzi należy być może zachować nieco większą ostrożność niż czyni to we wnioskach habilitantka.

W podsumowaniu części recenzji dotyczącej habilitacyjnego osiągnięcia naukowego, recenzent stwierdza, że całość spełnia bez wątpienia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym w naukach medycznych. Przedstawione mi osiągnięcie postrzegam jako wyróżniające.

### **Ocena dorobku naukowego**

Ocena aktywności naukowej kandydatki dotyczy publikacji analizowanych po wyłączeniu (zgodnie z obowiązującymi przepisami) prac wchodzących w skład ocenianego wyżej osiągnięcia naukowego. Kandydatka wskazała listę 70 publikacji oryginalnych i 12 poglądowych. Wg. wyliczeń biblioteki ich Impact Factor sumuje się do ponad 228. Liczba artykułów oryginalnych (poza osiągnięciem), w których kandydatka jest pierwszym autorem, to 11. Tematyka wykazanych publikacji koncentruje się wokół problemów zbliżonych do cyklu wykazanego jako osiągnięcie oraz szeroko pojętych farmakologicznych, receptorowych badań u zwierząt. Liczba cytowań kandydatki w momencie przygotowywania dokumentacji przekraczała 3200, zaś wskaźnik Hirscha wynosił 20.

W ocenie recenzenta dorobek naukowy w zakresie wskaźników bibliometrycznych spełnia z naddatkiem wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Kandydatka była kierownikiem jednego grantu NCN w konkursie Sonata, w jednym grantie konsorcyjnym była kierownikiem ośrodka w IF PAN. Brała udział jako wykonawca w kilku innych projektach, w tym międzynarodowych. Habilitantka była promotorką pomocniczą w 3 przewodach doktorskich oraz współautorką jednego zgłoszenia patentowego.

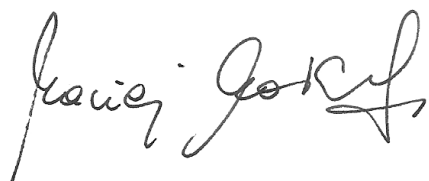
W podsumowaniu tej części recenzent uznaje dotychczasową aktywność naukową kandydatki do stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki medyczne za spełniającą wymogi ustawowe.

### **Ocena działalności organizacyjnej kandydatki**

Jako członek komitetu organizacyjnego brała udział w organizacji kilku konferencji, głównie w zakresie nauk podstawowych. Opublikowała szereg tekstów edukacyjnych, wygłosiła ponad 10 wykładów zapraszanych, mających charakter popularyzatorski w zakresie nauki. Członek Zespołu ds. Dobrostanu Zwierząt w IF PAN w Krakowie. Opiekunka 1 pracy magisterskiej oraz kilku staży naukowych w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie.

### **Podsumowanie i wnioski**

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr med. Małgorzaty Frankowskiej spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitacyjnego w dyscyplinie nauki medyczne. Ma ono istotny wkład w obecny stan wiedzy w zakresie obszaru, którego dotyczy, tj. medycyny uzależnień; nosi także cechy oryginalności. Podobnie aktywność naukowa wyrażona publikacjami oryginalnymi cechuje się spełnieniem wymagań ustawowych. Dlatego też działając jako recenzent komisji habilitacyjnej zwracam się Rady Naukowej IF PAN w Krakowie o nadanie dr Małgorzacie Frankowskiej stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. med. Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum UJ