

Warszawa, 10 listopada 2017 r.



**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego PAN
Środowiskowe Laboratorium Behawioralno-Metaboliczne
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa**

dr hab. Robert Kuba Filipkowski
E-mail: rfilipkowski@imdik.pan.pl
Tel.: (+48 22) 6086 607



**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Potasiewicz
pt. „The effects of ligands of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptors
on impaired cognitive processes in animal models of schizophrenia”
wykonanej w Zakładzie Badań Nowych Leków
Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
pod opieką dr hab. Agnieszki Nikiforuk**

Przedstawione w ramach doktoratu opublikowane prace naukowe ukazują pozytywne efekty podania ligandów receptora nikotynowego podtypu alfa7 na zdolności poznawcze szczurów i na zaburzenia obserwowane u tych zwierząt w doświadczalnych modelach schizofrenii. Pokazano m.in. prokognitywne działanie związku pozytywnie allosterycznie modulującego receptor nACh typu $\alpha 7$ u szczurów – PAM-2. Obserwowane ono było także wtedy, gdy PAM-2 podano w dawce podprogowej wraz z agonistami tego receptora, w przypadku których również zastosowano obniżone dawki (Potasiewicz i wsp., 2015). Działanie PAM-2 pokazano także w szczurzym modelu schizofrenii polegającym na podaniu ketaminy. PAM-2 wykazał ponownie działanie prokognitywne. Dodatkowo, jego użycie powodowało zwiększenie liczby kontaktów społecznych, która spadła na skutek zastosowania ketaminy. Pokazano także działanie prokognitywne PAM-2 w dawce podprogowej, gdy podano go wraz z lekami przeciwpsychotycznymi, w przypadku których także użyto dawek obniżonych (Potasiewicz i wsp., 2017a). Co więcej, działanie kolejnych dwóch związków pozytywnie allosterycznie modulujących receptor nACh typu $\alpha 7$, tzn. innych związków PAM – CCMI i PNU120596 – pokazano w innym szczurzym modelu schizofrenii polegającym na podaniu MK-801. Oba związki PAM miały działanie zarówno prokognitywne, jak i zmniejszały defekty bramkowania czuciowo-ruchowego obserwowane w teście hamowania przed sygnałowej reakcji wzdrygnięcia oraz zmniejszały zaburzenia pamięci roboczej wywołane użyciem MK-801 (Potasiewicz i wsp., 2017b).

W przypadku większości wyżej wymienionych wyników mamy do czynienia z badaniami pionierskimi, obserwowane zależności dotyczące konkretnych związków chemicznych i testów behawioralnych zostały opisane i opublikowane **po raz pierwszy** przez mgr Potasiewicz i jej współpracowników. Równoległe z zastosowaniem szeregu PAM badano efekty behawioralne działania innych ligandów receptora nACh typu $\alpha 7$ – jego agonistów (DMXBA i A-582941) – których podanie stanowiło kontrolę pozytywną. Prace stanowią ważny **wkład w poszukiwanie nowych dróg terapii** umożliwiających wyeliminowanie takich objawów schizofrenii jak zaburzenia poznawcze i wycofanie społeczne. Obiecujące są zwłaszcza wyniki dotyczące podań PAM w dawkach podprogowych, w połączeniu z innymi ligandami i lekami przeciwpsychotycznymi. Należy także zauważyć użycie **szerokiego zakresu metod behawioralnych**, dzięki którym możliwe było zbadanie bogatego zestawu funkcji poznawczych w zwierzęcych modelach schizofrenii.

Praca doktorska ma układ nietradycyjny. Jest **zestawem opublikowanych prac autorstwa Doktorantki**, pani promotor – dr hab. Agnieszki Nikiforuk – i ich współpracowników z Zakładu Badań Nowych Leków IF PAN. **Uwagi dotyczące struktury pracy** łączę poniżej z uwagami natury ogólnej dotyczącymi doktoratów typu „zszywki” w świetle wymogów „Trybu przeprowadzania przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie czynności w przewodach doktorskich” (zwanego dalej „Trybem doktorskim IF PAN”) i „Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora” (zwanego dalej „Rozporządzeniem MNiSW”). Uwagi te są przede wszystkim elementem zbiorowych poszukiwań optymalnych praktyk związanych z przygotowaniem doktoratu złożonego ze zbioru publikacji, niemniej stanowią także element oceny pracy doktorskiej mgr Potasiewicz.

Zestaw publikacji; Tryb doktorski IF PAN (§ 6, ust. 2bcd) mówi o zbiorze publikacji jako co najmniej dwóch pracach oryginalnych, opublikowanych w dobrych czasopismach naukowych, których doktorant jest autorem pierwszym i/lub korespondującym. Uważam ten wymóg za uzasadniony, niemniej wyobrażam sobie sytuację, w której wartościowe i zgodne z Rozporządzeniem MNiSW byłoby uwzględnienie pracy niepierwszoautorskiej, w ramach której doktorant samodzielnie opracował wyodrębniałną część.

Mgr Potasiewicz przedstawiła do oceny zestaw pięciu publikacji, ale jest pierwszym autorem jedynie trzech z nich – opublikowanych w *British Journal of Pharmacology* (2015), *Neuropharmacology* (2017) i *Journal of Psychopharmacology* (2017). W przypadku ostatniej pracy Doktorantka pełniła także rolę autora korespondującego. Przedstawiony zestaw jest wyjątkowo imponujący. Każda z tych trzech prac, o współczynnikach wpływu – odpowiednio – 5,49, 5,02 i 4,18, mogłaby samodzielnie stanowić podstawę bardzo dobrego doktoratu.

Swoją ocenę przedstawionego doktoratu koncentruję na tych trzech pracach. Znaczący jest jednak cały dorobek publikacyjny mgr Potasiewicz, który niestety nie został pokazany w doktoracie, a na który składa się 12 publikacji, w tym 5 pierwszoautorskich. Wszystkie te prace były już cytowane 77 razy; wskaźnik Hirscha wynosi 5 i szybko rośnie. Warto także odnotować, że Doktorantka otrzymała w 2015 r. grant Narodowego Centrum Nauki typu Preludium. W sumie dorobek pani mgr Agnieszki Potasiewicz mógłby w wielu instytucjach zostać uznany za wystarczający do uzyskania habilitacji.

Język doktoratu; wymagania Trybu IF PAN dotyczące języka doktoratu nie są jednoznaczne. Wymagane jest uzyskanie zgody Rady Naukowej na przedstawienie rozprawy doktorskiej złożonej z publikacji angielskojęzycznych w języku angielskim (§ 6, ust. 2a). Nie jest jednak pewne, czy sama rozprawa musi być w języku angielskim (por. § 6, ust. 2e). Uważam, że tytuł i wstęp rozprawy powinny być w tym samym języku. Doktorat pani mgr Potasiewicz ma tytuł w języku angielskim, po polsku natomiast został napisany wstęp, po którym zamieszczono oryginalne prace angielskojęzyczne.

Wstęp do doktoratu; Tryb IF PAN wymaga opatrzenia zestawu publikacji „komentarzem” (§ 6, ust. 2e), w którym doktorant zawrzeć ma problem badawczy, esencję wyników i wnioski. Daje to pewną swobodę stworzenia czegoś nowego, ciekawego i oryginalnego, np. skróconego ujęcia ważnego problemu, szerszego spojrzenia lub ogólnego podsumowania – w każdym z wymienionych przypadków przeznaczonego do późniejszego opublikowania. Jest to także doskonała okazja, by nie pisać ponownie metod, nie przepisywać gotowych już przecież wstępów i dyskusji. W przypadku doktoratu mgr Potasiewicz okazja ta nie została wykorzystana.

W przypadku ocenianego doktoratu ww. „komentarzem” mógłby być przegląd dokonań własnych (w przypadku Doktorantki jest ich dużo!) lub całego jej zespołu (tych dokonań jest oczywiście jeszcze więcej!), czy nawet meta-analiza wpływu ligandów receptorów nikotynowych na defekty behawioralne w zwierzęcych modelach schizofrenii. Można było napisać o aspektach metodycznych, w tym o adekwatności stosowanych modeli zwierzęcych schizofrenii, o możliwej dalszej automatyzacji procedur, np. z wykorzystaniem systemu IntelliCages, o możliwych mechanizmach działania PAM, o różnorodnych efektach behawioralnych podania PAM (wymienione w Potasiewicz i wsp., 2015), o bezpośrednich i pośrednich potencjalnych mechanizmach przeciwdepresyjnego działania PAM, o przyczynach niepowodzeń w zastosowaniu ligandów receptora nAChR w próbach klinicznych itp.

W ramach „komentarza” zamieszczono jednak skrócony doktorat w wersji klasycznej z „Wprowadzeniem”, „Celem”, „Metodologią”, „Opisem wyników” i „Dyskusją”. Mamy więc tłumaczenie na język polski m.in. metod, których znaczna część jest także 5 razy obecna w pracach zbioru. Według założeń Trybu IF PAN wystarczyć miało około 12 stron wstępu. Jest ponad 30. W większości zawierają okrojony materiał obecny także w dołączonych publikacjach. Wartość nową i dodaną stanowi znacznej wielkości tabela (Tab. 2, s. 37-40) zawierająca podsumowanie wyników pięciu

prac zbioru. Ukazuje ona zarówno ogrom włożonej pracy, jak i skuteczność ligandów nAChR typu $\alpha 7$ w poprawianiu zdolności poznawczych i promowaniu zachowań społecznych u szczurów. Zabrakło w niej jednak niektórych wyników, np. dotyczących efektów behawioralnych użycia PAM-2 po podaniu skopolaminy (Potasiewicz i wsp., 2015).

Oświadczenia autorów (czy raczej „współautorów”?); w przypadku nieklasycznego typu doktoratu, składającego się ze zbioru publikacji, znajomość wkładu doktoranta w ich powstanie jest niezbędna w celu poprawnego zrecenzowania pracy doktorskiej. Rozporządzenie MNiSW jest w punkcie dotyczącym oświadczeń autorów (§ 5, ust. 2) niejasne ze względu na dwuznaczność słowa „współautor”. Nie wiadomo, czy autor (tzn. kandydat-doktorant) jest również współautorem i czy w związku z tym ma składać oświadczenia. Mimo że wydaje się to oczywiste i że oświadczenia autorów są konieczne (patrz wyżej) i że najbardziej kluczowe są oświadczenia doktoranta, ustęp ten bywa interpretowany, np. przez administrację IF PAN, w sposób kuriozalny – oświadczenia wymagane są tylko od „innych współautorów” (nie od doktoranta), chyba że praca liczy więcej niż 5 współautorów (czyli więcej niż 6 autorów) a następnie... nie są wysyłane recenzentom. Niemniej oświadczenia dotyczące wkładu pracy mgr Potasiewicz zdobyłem dzięki staraniom pani Promotor, choć nie było to łatwe. Nie mam wątpliwości, że **wkład Doktorantki w powstanie ocenianych prac jest znaczny i kluczowy.**

W czasie przygotowywania oświadczeń warto zwrócić uwagę na to, by odpowiadały one opisom wkładu pracy poszczególnych autorów, które znajdują się w publikacjach. Mgr Potasiewicz w przypadku każdej z trzech prac pierwszoautorskich zbioru deklaruje opracowanie koncepcji badań, wykonanie analizy wyników i współtworzenie manuskryptu, jak również przeprowadzenie większości doświadczeń behawioralnych. Jednakże w pracy w *British Journal of Pharmacology* (2015, *Authors contributions*, s. 5133) wzmiankowany jest jedynie jej udział w wykonaniu eksperymentów.

Niezwykle cenne jest użycie wielu kontroli w czasie przeprowadzania prezentowanych doświadczeń. Rodzi ono jednak zamieszanie w opisie wyników, gdy wiele grup i zwierząt uznać można za „kontrolne” i prawdopodobnie prowadzi do sytuacji, w których, już poza kontekstem doświadczalnym, jako „szczury kontrolne” określane są zwierzęta otrzymujące określone substancje, np. w zdaniach: „PAM ... poprawiają sprawność funkcji poznawczych u szczurów kontrolnych.” (s. 10), „Badania [...] wskazują [...] na rolę $\alpha 7$ nAChR w regulacji przełączania uwagi u zwierząt kontrolnych.” (s. 30), „Nikotyna poprawia sprawność procesów uwagi u zwierząt kontrolnych.” (s. 32), „PNU120596 poprawiał proces uwagi szczurów kontrolnych.” (s. 32), badane związki „nie wpłynęły na proces bramkowania czuciowo-ruchowego u zwierząt kontrolnych” (s. 26, linie 26-27), badane związki „nie wpłynęły na czas spędzony przez zwierzęta kontrolne w teście interakcji socjalnych” (s. 27, linia 13), „According to other published reports, nicotine improved ED performance of vehicle-treated control

rats.” (Nikiforuk i wsp., *Neuropharmacology* 2016, s. 397), „Selective [compounds] facilitate set-shifting performance in cognitively unimpaired control rats.” (Potasiewicz i wsp., 2015), „The pharmacological modulation of $\alpha 7$ nAChRs in control animals demonstrated equivocal results.” (Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 2). Zdania te są mylące, każą się zastanawiać, czy testowane substancje działają nie na zwierzęta, którym je podano, a na osobniki... z grupy kontrolnej, które otrzymały jedynie odpowiedni nośnik.

Znaczną część wprowadzającego „komentarza” zajmuje **opis stosowanych metod badawczych**. Mimo zastosowania wielu grup, zarówno kontrolnych, jak i eksperymentalnych oraz konieczności wielokrotnego bezpośredniego kontaktu badaczy ze zwierzętami, nie ma w tekście informacji o zastosowaniu „niewiedzy” eksperymentatora dotyczącej przynależności określonych szczurów do określonych grup. Tego typu podejście zalecane jest w celu uniknięcia **efektu oczekiwania eksperymentatora** (np. Holman i wsp., 2015, *Evidence of experimental bias in the life sciences: why we need blind data recording*, PLOS Biology). Na razie możemy tylko żywić nadzieję, że szczury nie warunkowały się np. na westchnienie ulgi badaczy, gdy rozpoczynały poszukiwania pokarmu we „właściwej” miseczce. Jedynie w przypadku testu rozpoznawania nowego obiektu mowa jest o braku wiedzy eksperymentatora dotyczącej przynależności grupowej zwierząt – i tylko w wersji angielskiej opisu metod (np. Potasiewicz i wsp., 2017a, s. 190). W tym tekście jest to szczególnie ważne, gdyż badacze oceniali subiektywnie i ilościowo poszczególne zachowania szczurów.

W przypadku **5-CSRTT** opis jest trudny do zrozumienia. Występują zarówno niewłaściwe tłumaczenia terminów, np. podajnik/karmnik nazwany jest „magazynem”, jak i nieścisłości w opisie poszczególnych etapów stosowanej procedury; czas między próbami (ITI) jest opisywany jako część próby („inicjowana jest kolejna próba – czyli zaczyna się ITI”, s. 24, linie 7-8), „2 s po odebraniu nagrody [...] zaczyna się ITI” (trwający 5 s; dlaczego nie zapisać, że ITI trwa 7 s?). Podobne błędy występują w pracy Potasiewicz i wsp. (2017b) – „the first trial, which consisted of an inter-trial interval (ITI)” (s. 3). Również mniej mylącym określeniem na „magazine” byłoby „receptacle” lub „food tray” (por. <http://www.med-associates.com/product-category/pellet-receptacles/>).

Styl i język pracy

Praca zawiera szereg błędów.

1. Doktorantka w niewłaściwy sposób używa słowa „dane”, np. w wyrażeniach: „dane te sugerują” (s. 11), „praca potwierdza nasze dane” (s. 28), „nieopublikowane dane wskazują” (s. 28), „potwierdzeniem tych danych jest praca” (s. 29), „dotychczasowe dane literaturowe” (s. 29), „więcej dostępnych danych dotyczy” (s. 30), „dane przedstawione w publikacji” (s. 31), „zgodnie z tymi danymi” (s. 32), „w

sprzeczności z danymi” (s. 33), „uzyskane dane poszerzają wiedzę” (s. 35) itp., gdy ma na myśli wyniki doświadczeń – zarówno własnych, jak i innych badaczy.

2. W wielu miejscach występuje naukowy żargon zawierający nieodpowiednie skróty myślowe i nieporadności, np.:

- „leki [...] mogą pogarszać funkcje poznawcze” (s. 10, linia 6; raczej „zaburzać”, „osłabiać”, „negatywnie wpływać na”),
- „PAM [...] odwracały także zaburzenia poznawcze” (s. 11, linia 4),
- „podanie dawki” (s. 11, linia 10),
- „podanie PAM [...] nasila funkcje poznawcze” (s. 11, linia 11; raczej „poprawia funkcjonowanie”, „usprawnia”),
- „zainteresowanie kliniczne grupą związków” (s. 11, linia 18),
- „leczenie [...] lekami [...] oznacza zazwyczaj pogorszenie [...] w zakresie” (s. 14, linie 10-11),
- „subchroniczne podania” (s. 18, linia 3; s. 36, linia 13),
- „efekty behawioralne PAM” (s. 18, linia 9; zamiast „podania/użycia/zastosowania PAM”),
- „obszary poznawcze istotne w schizofrenii” (s. 18, linie 16-17; co to są „obszary poznawcze”, co oznacza, że są „istotne w schizofrenii”, czy są obszary poznawcze nieistotne w schizofrenii?),
- „Wybór antagonisty [...] został tak dobrany...” (s. 19, linie 15-16),
- „Efekt potwierdza rolę” (s. 25, linia 14),
- „Zaburzenie to było odwracane przez...” (s. 25, linia 23),
- „deficyt [...] był odwracany przez CCMI...” (s. 26, linie 15-16),
- badane związki „odwracały deficyt” (s. 26, linia 23),
- „Podanie ligandów [...] normalizowało deficyty PPI” (s. 26, linia ostatnia),
- „stwierdzono brak wpływu [...] na % poprawnych odpowiedzi” (s. 27, linia 5),
- badane związki „odwracały wywołany ketaminą deficyt SIT” (s. 27, linia 17),
- badane związki „nasilają pamięć” (s. 28, linia 11),
- „Mechanizm galantaminy” (raczej „mechanizm działania”; s. 28, linia 21),
- „agoniści odwracali deficyty” (s. 31, linia 24),
- „Podania nikotyny nie odwracały jednak zaburzeń...” (s. 32, linie 9-10),
- „Skuteczność [...] PAM [...] była porównywalna do agonistów” (s. 33, linie 9-10),
- Agonista „poprawiał interakcje socjalne” (s. 33, linia 14),
- „Skuteczność dawki” (s. 34, linia 8),
- „modele [...] dały podstawy do dalszych badań (s. 36, linie 4-5),
- „określenie wpływu [...] na proces interakcji socjalnych” (s. 36, linia 21),

- „ocena aktywności badanych związków na poziom wokalizacji” (s. 36, linia 22),
- „planowana jest ocena poziomu $\alpha 7$ nAChR” (czyli jest „poziom receptora?”; s. 36, linia 27).

3. Często występują w tekście „komentarza” anglicyzmy, np.:

- piętrowe skróty, np. „ $\alpha 7$ nAChR PAM typu I” (s. 10), co oznaczać ma „związki typu I pozytywnie allosterycznie modulujące podtyp $\alpha 7$ receptora nACh”, więc w skrócie, po polsku raczej „PAM typu I nAChR $\alpha 7$ ”; obecność ww. skrótów zmusza do ciągłego przestawiania się ze składni polskiej na angielską i utrudnia lekturę „komentarza” (podobnie: s. 25, linia 4; s. 25, linia 24; s. 31, linia 22; s. 33, linia 9),
- niewłaściwe użycie słowa „dyskryminacja”, które oznacza „prześladowanie poszczególnych osób lub grup społecznych albo ograniczenie ich praw ze względu na rasę, narodowość, wyznanie, płeć itp.” („Słownik języka polskiego”, PWN), więc brzmi kuriozalnie w sformułowaniach: „szczury poddawane są serii dyskryminacji” (s. 22, linia 6), „w teście dyskryminacji socjalnej” (s. 28, linia 13),
- „1 lub 24 godzinną przerwą” (s. 21, linia 8), „1 s bodziec świetlny” (s. 24, linia 5), „karana 5 s przerwą” (s. 24, linia 9 i 12),
- w interakcjach socjalnych (s. 24, linia ostatnia; raczej „zachowaniach społecznych”).

4. Inne zauważone drobne błędy językowe i redakcyjne:

- użycie kropek zamiast przecinków jako separatorów dziesiętnych (s. 7, wartości IF; Tabela 2, stężenia podawanych substancji),
- niekonsekwentny brak spacji wokół symboli matematycznych, np. znaku równości (s. 7, linie 6, 11, 16, 21, 25),
- brak roku dot. punktów ministerialnych za pracę Nikiforuk i wsp. (2016), s. 7,
- „217a” jako rok publikacji pracy Potasiewicz i wsp. (zamiast „2017a”), s. 7,
- brak słowa „task” lub „test” w wyjaśnieniu skrótu ASST (s. 8),
- „podjęto próbę odpowiedzi na te pytania”, s. 10; w tekście nie ma pytań,
- niepotrzebne spacje (s. 11, linia 3, „...2015)¹.”; s. 25, linia 7, „(IACHÉ)”; s. 27, linia 12, „A582941 ,” i „DMXBA)”,
- brak spacji (np. „–co także”, s. 24, linia 12),
- niepotrzebne przecinki („np.,”, s. 14, linia 8),
- „efekty uboczne” (zamiast „działań niepożądanych”; s. 15, linia 2; s. 34, linia 16),
- „5 podjednostek białkowych ($\alpha 2$ -10 oraz $\beta 2$ -4)” czyli „5 podjednostek białkowych (9 podjednostek oraz 3 podjednostki” czyli „5 podjednostek (11 podjednostek)”; $5 \neq 11$, s. 15, linia 6,
- „Dwa główne...” (s. 15, linia 7), brak orzeczenia w zdaniu,

- „spadki mRNA genu” (s. 15, linia 25),
- „na schizofrenię” (s. 15, linia 26; s. 16, linia ostatnia), „przez fencyklidynę” (s. 30, linia 21), „terapię wspomagającą” (s. 34, linia 14),
- niekonsekwentny zapis nazwy związku („PNU-120596”/„PNU120596”, s. 17),
- użycie łączników zamiast myślników; np. s. 18, linie 22-24; s. 19, linie 1-3; s. 24, linia 8,
- „Wybór antagonisty [...] został tak dobrany...” (s. 19, linie 15-16),
- „zablokowanie receptorów NMDA na interneuronach” (s. 19, linia 17),
- „prowadzi na nadmiernego pobudzenia” (s. 19, linie 18-19),
- **„AB” zamiast „EB” we wzorze na wskaźnik rozpoznawania nowego obiektu** (s. 21, linia 17),
- „elastyczność poznawcza” zrównana jest ze „sprawnością przełączania uwagi” (czy słusznie? s. 21, linie 21-22),
- pamięć robocza „spełnia funkcję magazynu zarządzającego ... informacjami”, s. 22,
- tłumaczenie „discrete paired-trial delayed alternation task” jako „labirynt T”, s. 22,
- „liczba błędów jest wskaźnikiem pamięci”, raczej „niepamięci” (s. 22, linia ostatnia),
- brak określenia PPI jako „bramkowania” lub „hamowania przed sygnałowego”, s. 23,
- „puls poprzedzany... intensywność 70, 73 i/lub 76 dB”; dlaczego „i/lub”?, s. 23, linia 14,
- „pre-puls (intensywność: 70, 73 i/lub 76 dB...)”; dlaczego „i/lub”?, s. 23, linia 15,
- *nose-poke* (ang.; s. 23, linia 25) jako „zagłębienie do otworu”; postuluję „wsadzenie nosa”,
- „wskaźnik procesu uwagi”, s. 23, linia ostatnia (nie mówimy o „wskaźnikach procesów”),
- „szczur odbierze paletkę pokarmową z magazynu” (s. 24, linia 4); raczej „peletkę pokarmową z podajnika/karmnika” a nawet „porcję pokarmu z podajnika”,
- „odpowiedź błędna” (s. 24, linia 8),
- wytyśzczone kropki na końcu zdania (s. 25, linia 2; s. 26, linia 9 i linia 18; s. 31, linia 3),
- brak kropki na końcu zdania (s. 30, linia 12),
- „zachowania społeczne odzwierciedlają najistotniejszą z punktu widzenia gatunku sferę życia” (s. 24, linie 18-19; co znaczy „odzwierciedlać sferę życia”, na czym polega „punkt widzenia gatunku?”),
- „poprzez podanie selektywnego antagonisty alfa7 nAChR, związek metylokakonityna” (s. 25, linia 13),
- Zdanie „Aby zbadać...” (s. 25, linia 17-19) mówi o „podawaniu nieaktywnych dawek” (nie podaje się „dawek”; czym jest „dawka aktywna?”), podawaniu szeregu związków „w NORT” („w teście?”); wymieniane związki chemiczne nie są właściwie oddzielone przecinkami (stąd pojawiają się mylące zestawienia np. „DMXBA w NORT”),
- brak przecinków lub myślników oddzielających nazwy związków chemicznych od ich opisu, np. „Podanie antagonisty receptora NMDA, ketaminy obniżało” (s. 25, linia 22), „od agonisty związku A582941” (s. 31, linia 23); podobnie s. 26, linia 22; s. 28, linia 11; s. 31, linie 18, 20 i 21, s. 34, linia 1,

- brak przecinków, np. „Co więcej, podanie...” (s. 27, linia 6), „Dlatego sprawdziłam, jak działa...” (s. 27, linia 23), „w NORT₂ w warunkach” (s. 28, linia 12), „w teście 5-CSRTT₂ w modelu” (s. 32, linia 17) i in., np. s. 25, linia 15; s. 28, linia 23; s. 36, linia 19,
- badane związki „nie wpłynęły na czas spędzony przez zwierzęta kontrolne w teście interakcji socjalnych” (czas spędzony w teście był taki sam, chodzi o długość samych interakcji; s. 27, linia 13),
- „normalizujące działanie w warunkach zaburzonych” (czyli jakich? s. 27, linia 18),
- „Wstępnej ceny dokonano” (s. 28, linia 6),
- „Efekt ten był zależy” (s. 29, linie 4-5),
- Badania wskazują „na skuteczność [receptorów] w warunkach zaburzeń związanych ze schizofrenią” (niejasne; s. 30, linie 13-15),
- „nie dopasowanie” (pisane rozłącznie, s. 31, linia 8),
- wpływ agonistów „został potwierdzony we wcześniejszych pracach” (niewłaściwa chronologia; s. 31, linie 13-14), podobnie: „wyniki te pozostają w zgodzie z doniesieniem (Dunlop i wsp., 2009)” (raczej: „Dunlopa i wsp. (2009)”, s. 31, linie 19-20), a także „Zgodnie z naszymi badaniami również inni agoniści...” (mowa o wcześniejszych publikacjach innych badaczy; s. 31, linie 23-24),
- analogiczne do powyższego niewłaściwe cytowanie prac innych badaczy, np. „w najnowszej pracy autorów (Mar i wsp., 2017)”, s. 32, linia 15; „prezentowanymi przez Wang i wsp. (2007)” (zamiast „Wanga i wsp.” – profesor Dayong Wang jest mężczyzną; s. 33, linia 4),
- „Agoniści EVP-6124 and TC5619” (s. 33, linia 12),
- „Potencjalne zastawanie” (prawd. „zastosowanie”, s. 33, linia 18),
- „leki przeciw-psychotyczne” (piszemy razem, s. 33, linia 19; s. 34, linie 14 i 17),
- „i agonistów” (nie wiadomo czego; s. 35, linia 15),
- „tej choroby” (nie wiadomo jakiej; s. 36, linia 7),
- „mitotoksyna metylazoksymet~~h~~anol” (raczej „mitotoksyna – metylazoksymet~~h~~anol”; s. 36, linia 16),
- „Zamiany w obrębie” układu GABA-ergicznego (zamiast „zmiany”; s. 36, linie 28-29).

5. Błędy zauważone w publikacjach

- brak dokładnej informacji dotyczącej kryterium wykonania testu ASST, jedynie informacja, że cztery pierwsze próby „were not included in six trials to criteria” (Potasiewicz i wsp., 2015, s. 5125),
- „2013;Eskildsen” (brak spacji, Potasiewicz i wsp., 2015, s. 5132),
- niepełny opis osi pionowej na rycinie 6B (Potasiewicz i wsp., 2015, s. 5132),
- „Schizophrenia is a severe chronic neuropsychiatric disorders...” (Potasiewicz i wsp., 2017a, s. 188),
- zdanie „The animals were returned to the home cage after T1.” jest mylące, znajduje się chronologicznie w nieodpowiednim miejscu procedury (Potasiewicz i wsp., 2017a, s. 190),

- „co-administered with PAM-2 and DMXBA” (raczej „or”, Potasiewicz i wsp., 2017a, s. 191)
- „both $\alpha 7$ nAChR agonists” (nie wiadomo o jakie dwa związki chodzi, Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 2),
- „a MK-801-induced disturbance model” (zamiast „an”, Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 2),
- „0% humidity” (Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 2),
- „rozzut wyników i badane wielkości (liczba reakcji) sugerują, że analizowane wyniki mogą nie spełniać warunków analizy wariancji (ANOVA) zwłaszcza równości wariancji (Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 7, Ryc. 3),
- „[working memory] deficit was not present in animals treated with $\alpha 7$ nAChR ligands” (Potasiewicz i wsp., 2017b, s. 9), „We also report the lack of MK-801-based working memory impairments” (s. 10); raczej „was reduced” i “reduction”; ww. zaburzenia pamięci roboczej były obecne mimo podania PNU120596.

Mimo powyżej przedstawionych licznych uwag krytycznych, rozprawa doktorska pani magister Agnieszki Potasiewicz pt. „The effects of ligands of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptors on impaired cognitive processes in animal models of schizophrenia” zasługuje na bardzo pozytywną ocenę i spełnia warunki określone w art. 13. ust. 1. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Z pełnym przekonaniem składam zatem wniosek do Wysokiej Rady Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie o dopuszczenie pani magister Agnieszki Potasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Robert Filipkowski