

Dr hab. Rafał Czajkowski
Pracownia Pamięci Przestrzennej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3
02-093 Warszawa

Rada Naukowa
Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

RECENZJA

Zgodnie z literą art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tekst jednolity: Dz.U. 2023, poz. 742) przedstawiam recenzję dysertacji doktorskiej mgr Joanny Bernackiej pt. „Noradrenergiczna regulacja uwalniania dopaminy w układzie mezolimbicznym: mechanizmy receptorowe w polu brzusznej nakrywki i ich modulacja przez stres”, przygotowanej w Pracowni Farmakologii i Biostruktury Mózgu, Zakładu Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk. Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. Ryszard Przewłocki, promotorem pomocniczym jest dr hab. Wojciech Solecki, profesor UJ.

1. Ocena ogólnej wiedzy teoretycznej mgr Joanny Bernackiej, ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie „nauki medyczne” (art. 187.1).

Po zapoznaniu się z przedstawioną dysertacją oceniam, że ogólna wiedza teoretyczna mgr Joanny Bernackiej jest zaprezentowana w sposób w pełni odpowiadający wymaganiom dla rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie

Treść przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej wskazuje na ekspercką znajomość zagadnień naukowych związanych z funkcjonowaniem układu katecholaminergicznego (ze szczególnym uwzględnieniem dopaminy i noradrenaliny), w szczególności z interakcjami pomiędzy jego poszczególnymi komponentami, zarówno na poziomie biochemicznym jak i neuroanatomicznym. Z żalem stwierdzam, że formuła techniczna doktoratu (dwie prace oryginalne oraz artykuł typu „Insights”, wraz z dodatkowymi rozdziałami) nie pozwala w pełni docenić talentu doktorantki w zakresie prezentacji swojej wiedzy. Niemniej jednak nawet w tym układzie ilość zawartych informacji, oraz przede wszystkim umiejętność ich przedstawienia oraz autorskiej

interpretacji są ponadprzeciętne. Należy podkreślić również, że wiedza teoretyczna doktorantki została udokumentowana współautorstwem krótkiej publikacji przeglądowej (Bernacka i Solecki 2023), która w syntetyczny sposób podsumowała zagadnienia badawcze podjęte w trakcie studiów doktoranckich i przedstawione w niniejszej rozprawie, na tle najbardziej istotnych współczesnych badań. Na szczególną pochwałę w dysertacji zasługują ryciny poglądowe, które, choć nieliczne, celnie obrazują opisywane zjawiska, umożliwiając prawidłowe zrozumienie skomplikowanych relacji anatomicznych i farmakologicznych.

Wysoce specjalistyczny charakter niniejszej rozprawy stanowi paradoksalnie jej nieznaczną wadę z punktu widzenia przeciętnego odbiorcy. Wziąwszy pod uwagę fakt, że doktorantka ubiega się o stopień w dziedzinie nauk medycznych i o zdrowiu, byłoby niezwykle korzystnym dla odbioru pracy, aby bardziej szczegółowo a jednocześnie przystępnie przedstawić zagadnienia związane z biologicznymi i medycznymi konsekwencjami zaburzeń neuroprzebiegu noradrenergicznego oraz dopaminergicznego. W pracy zawarte są sporadyczne odniesienia do stanów fizjologicznych oraz jednostek chorobowych związanych z nierównowagą katecholamin, jest też dość szeroki ustęp dotyczący roli stresu, ale sumarycznie czytelnik ma poczucie pewnej dysocjacji pomiędzy przeprowadzonymi na modelach zwierzęcych badaniami i wynikającymi z nich konkluzjami, a zagadnieniami będącymi obiektem szerszego zainteresowania społecznego.

Słabszym punktem przedstawionej dysertacji jest rozdział w części „Badania dodatkowe” dotyczący blokady receptorów α -adrenergicznych w warunkowaniu klasycznym oraz teście otwartego pola. Główną przyczyną jest brak wprowadzenia wyjaśniającego specyficzny cel podjętych eksperymentów oraz przedstawiającego najważniejsze informacje dotyczące celowości wyboru zastosowanych testów behawioralnych oraz interpretacji ich wyników. Uważny czytelnik dostrzeże adekwatne informacje we Wstępie (rola ciała migdałowego), niemniej jednak warto przedstawić te kwestie explicite jako wprowadzenie do przeprowadzonych badań. Co istotne, bez zarzutu jest przedstawienie tych zagadnień w Dyskusji. W rozdziale dotyczącym warunkowania strachu pojawił się też błąd w opisie ryciny 7 i 8. Zgodnie z logiką eksperymentu (i wywoдем w tekście), przedstawione na ryc. 7 wyniki pokazują zachowanie grup eksperymentalnych podczas treningu, bez podania substancji (ta manipulacja zostanie wykonana dopiero 24h później, przy teście). Ryc. 8 natomiast pokazuje zachowanie w teście bezpośrednio po podaniu antagonisty. Podsumowując jednak, przedstawione uwagi krytyczne w żaden sposób nie podważają mojej bardzo wysokiej oceny przedstawionej dysertacji.

2. Ocena umiejętności prowadzenia samodzielnej pracy naukowej przez mgr Joannę Bernacką (art. 187.1).

Na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy oceniam, że mgr Joanna Bernacka posiada adekwatną umiejętność formułowania celów badawczych, planowania i prowadzenia samodzielnych eksperymentów, ich analizy oraz prawidłowej interpretacji wyników, spełniając ustawowy wymóg dla uzyskania stopnia doktora.

Uzasadnienie

Zarówno zasadniczy cel pracy, jak i cele szczegółowe zostały zdefiniowane klarownie i czytelnie. Część metodyczna opisuje przeprowadzone eksperymenty w sposób umożliwiający ich

bezproblemową replikację. Podstawowa technika użyta w badaniach (FSCV) została wsparta analizą biochemiczną (*western blot*). Dodatkowo wykonano eksperymenty behawioralne, oraz uzupełniające badania nowo zaimplementowaną techniką fotometrii światłowodowej oraz HPLC.

Dyskusja przedstawionych wyników jest bardzo obszerna ale zrównoważona, autorka nie wyciąga zbyt dalece idących konkluzji, a co najważniejsze umiejętnie wprowadza i integruje informacje pozyskane na poszczególnych etapach pracy. Format i styl pracy jest znakomity, dostrzeżone nieliczne błędy edytorskie nie wpływają na jej wartość merytoryczną, nie były zatem przedmiotem oceny. Ponownie, bardzo wartościowym elementem dyskusji byłoby mniej hermetyczne przedstawienie uzyskanych dokonań w świetle wyzwań współczesnej psychiatrii i farmakologii. Taka dywagacja pojawia się jedynie w ostatnich dwóch akapitach pracy.

Z punktu widzenia litery art. 187.1 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” na obszerniejsze wyjaśnienie zasługuje kwestia samodzielności wykonanych badań. Obie publikacje eksperymentalne przedstawione do recenzji mają dzielone pierwsze współautorstwo. Z praktycznego punktu widzenia jest to zrozumiałe, gdyż eksperymenty wykonane techniką FSCV połączoną z elektryczną stymulacją oraz podawaniem substancji farmakologicznych są zadaniem nie do wykonania przez jedną osobę. Przedstawione przez współautorów oświadczenia jasno wskazują, że ilościowy ich udział stawia mgr Bernacką w roli głównego wykonawcy doświadczeń. Aby jednak specyficznym wymaganiom ustawy stało się zadość, konieczne jest przedstawienie procesu planowania i wykonania doświadczeń, potwierdzający całkowite opanowanie przez doktorantkę wszystkich elementów techniki FSCV, będącej fundamentem przedstawionej dysertacji.

W ocenie tego punktu wart podkreślenia jest fakt, że autorka rozumie ograniczenia stosowanych przez siebie metod i modeli badawczych, ale potrafi je opisać i szczegółowo wyjaśnić. Co istotne, przedstawia kolejne pytania naukowe wynikające z jej własnych prac i rozważa sposoby na ich eksperymentalne ujęcie. To świadczy o dojrzałości i samodzielności doktorantki.

3. Ocena czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (art. 187.2)

Przedstawiona do recenzji rozprawa bez wątpienia zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i z nawiązką spełnia wymogi ustawowe w tym zakresie.

Uzasadnienie

Regulacja funkcjonowania układu katecholamin w obszarach mózgu odpowiedzialnych za emocje, motywację czy podejmowanie decyzji jest jednym z ważnych nurtów badawczych we współczesnej neurobiologii. Co istotne, jest to zagadnienie o potencjalnie ogromnym znaczeniu społecznym. Zmieniające się warunki życia *Homo sapiens* skutkują pojawianiem się nowych czynników stresogennych i uzależniających przy jednoczesnym coraz większym zapotrzebowaniu na eliminację ich skutków. Generuje to paradoksalną sytuację, niejako wyścig zbrojeń, w którym badacze umysłu starają się utrzymać swą przewagę. Wyniki prac zespołu, którego częścią jest mgr Bernacka, od lat stanowią istotny wkład w te wysiłki. Przedstawiona dysertacja jest tego znakomitym dowodem. Doktorantka stawia przed sobą problem naukowy podzielony na konkretne, ściśle sprecyzowane pytania. W kolejnych częściach pracy odpowiada na nie wyczerpująco. Wykazuje kolejno że:

- Receptor α_{2A} w polu brzusznej nakrywyki jest odpowiedzialny za regulację wyrzutu dopaminy w jednej z kluczowych docelowych projekcji tej struktury (jądrze półleżącym nakrywyki);
- Receptory α_1 i α_2 w polu brzusznej nakrywyki są mediatorami wyrzutu dopaminy do innej struktury docelowej: ciała migdałowatego, przy czym receptor α_2 jest modulowany przez stres;
- Receptory α_2 są zaangażowane w proces kodowania pamięci o stresujących czynnikach, zaś proces ten jest związany ze zmianami w poziomie dopaminy w polu brzusznej nakrywyki.

Nie ma zatem najmniejszych wątpliwości, że w ramach przedstawionej dysertacji rozwiązany został wielowątkowy problem badawczy. Co istotne, wyniki stanowiące zasadniczą część rozprawy zostały już ocenione przez środowisko naukowe jako wartościowe, poprzez niedawną publikację w renomowanych czasopismach.

Podsumowując, w świetle art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tekst jednolity: Dz.U. 2023, poz. 742) dysertacja pt. „Noradrenergiczna regulacja uwalniania dopaminy w układzie mezo limbicznym: mechanizmy receptorowe w polu brzusznej nakrywyki i ich modulacja przez stres” spełnia warunki wymagane dla rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Joanny Bernackiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie „nauki medyczne”. Jednocześnie, mając na uwadze niezwykle wysoki poziom naukowy dysertacji oraz dojrzałość naukową autorki, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.