

Łódź, dn. 9 maja 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Łucji Kudły
„Badanie działania nowych funkcjonalnie selektywnych agonistów receptorów
opiodowych”

Praca doktorska mgr Łucji Kudły została wykonana w Zakładzie Neurofarmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr. hab. Ryszarda Przewłockiego. Celem badań było scharakteryzowanie działania trzech nowych funkcjonalnie selektywnych agonistów receptora μ -opiodowego: PZM21, SR-14968 oraz SR-17018.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana w języku polskim, obejmuje łącznie 161 stron maszynopisu i przyjęła formę pracy monograficznej podzielonej klasycznie na 7 rozdziałów: Wstęp, Cel badań, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie i wyniki oraz Literatura. Wyżej wymienione rozdziały zostały uzupełnione o Spis tabel, Spis rycin i Wykaz wybranych skrótów oraz Streszczenie w języku polskim i w języku angielskim.

Co ważne, praca przygotowana została niezwykle starannie, bez większych błędów edycyjnych czy językowych. Warto również podkreślić, że Doktorantka zachowała prawidłowe proporcje w obrębie rozprawy, m.in. poprzez ograniczenie objętości Wstępu. Ponadto, ryciny zawarte w pracy zostały zaprojektowane w sposób wzorowy, są czytelne i merytorycznie poprawne. Za wszystko to należą się wyrazy uznania dla Doktorantki i Promotora.

We Wstępie Doktorantka przedstawiła bardzo zwięzłą, a jednocześnie wyczerpującą charakterystykę receptorów opiodowych i ich ligandów, ze szczególnym uwzględnieniem selektywnych funkcjonalnie opiodów. Opis przedstawiony przez Doktorantkę precyzyjnie wprowadza nas w zagadnienia doktoratu oraz cel i zakres badań naukowych. Do tego rozdziału mam jedynie drobne uwagi (podobnie jak do dalszych części rozprawy), związane z doбором słownictwa (np. „początkowa ekscytacja nie znajdowała potwierdzenia w toku kolejnych badań” w odniesieniu do odkrywania kolejnych związków opiodowych czy „stosowanie morfiny może być niebezpieczne”), jednak nie wpływają one na ogólną pozytywną ocenę rozprawy. Zabrakło mi również przekonujących wyjaśnień dlaczego do badań Doktorantka wybrała akurat te, a nie inne związki o charakterze funkcjonalnie selektywnych agonistów receptora μ -opiodowego.

Cele rozprawy zostały jasno i czytelnie określone: Doktorantka skoncentrowała się na określeniu terapeutycznych efektów wybranych agonistów receptora μ (w tym efekcie antynocyceptywnym) oraz na ocenie potencjału uzależniającego tych związków, jako

jednego z głównych działań niepożądanych tej grupy substancji. Co ważne, w części eksperymentalnej Doktorantka podjęła wszystkie deklarowane kierunki badań.

W rozdziale Materiały i metody Doktorantka opisała warsztat badawczy, przy użyciu którego przeprowadziła doświadczenia. Prezentowany warsztat jest imponujący i należy pogratulować Doktorantce doskonałego opanowania metodologii, obejmującej hodowlę komórkowe oraz modele zwierzęce, a także techniki z obszaru biochemii.

Rozdział Wyniki podsumowuje dane doświadczalne. Doktorantka w czytelny sposób prezentuje rezultaty badań, popierając tekst właściwie dobranymi i odpowiednio przygotowanymi rycinami. Moim jedynym zastrzeżeniem, wymagającym wyjaśnień ze strony Doktorantki, jest nietypowy dobór dawek w badaniach prowadzonych w modelach zwierzęcych. Dla przykładu, morfina w teście na aktywność lokomotoryczną po jednorazowym podaniu badanych ligandów stosowana była w dawce 10 mg/kg, zaś w teście wymuszonego pływania i zawieszenia za ogon już w dwóch dawkach – 10 i 20 mg/kg, a w teście warunkowania strachem opartym na kontekście w trzech dawkach - 1, 10 i 20 mg/kg. Ponadto, w teście wymuszonego pływania nie zbadano efektu PZM21 w dawce 80 mg/kg, choć taka dawka związku była stosowana w teście na aktywność lokomotoryczną po jednorazowym podaniu. Interesuje mnie również, czy były obserwowane jakiegokolwiek różnice w działaniu badanych związków w zależności od użytego szczepu zwierząt laboratoryjnych – tj. czy i jak ich genotyp może również decydować o sile czy kierunku działania funkcjonalnie selektywnych agonistów receptora μ -opiodowego.

W rozdziałach Dyskusja oraz Podsumowanie i wnioski Doktorantka omawia najważniejsze obserwacje i osiągnięcia badawcze swojej pracy eksperymentalnej, wśród których wymienia m.in. wykazanie działania przeciwbólowego badanych związków i jego zależności od charakterystycznych cech interakcji danego agonisty z receptorem, a także prawdopodobny brak korelacji pomiędzy selektywnością funkcjonalną a uzależniającym potencjałem agonistów receptora μ -opiodowego. Dyskusja jest bardzo dojrzała, a Doktorantka umiejętnie nawiązuje do doniesień literaturowych w kontekście znaczenia dokonanych przez siebie odkryć. Zabrakło mi jedynie odniesienia do badań zależności struktura – aktywność (SAR) dla badanych związków, co nie jest jednak istotnym uchybieniem ze względu na biologiczny i medyczny, a nie chemiczny charakter rozprawy.

Co ważne, odkrycia dokonane przez Doktorantkę otwierają nowe możliwości terapeutyczne dla funkcjonalnie selektywnych agonistów receptora μ -opiodowego, w tym w obrębie zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów. Ponadto, badania Doktorantki mogą stać się podstawą dla dalszych prac badawczych, w tym w obszarze modulowania przez te związki odpowiedzi na stres oraz pamięć związaną ze strachem.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Łucji Kudły spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i składam Wysokiej Radzie Instytutu Farmakologii

im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz potencjalnie duże znaczenie uzyskanych wyników dla świata nauki wnioskuję również o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Zakładu Biochemii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna