

Kraków 06.01.2018

Prof. dr hab. n. med. Joanna Mika
Zakład Farmakologii Bólu
Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Andrzeja Wasilewskiego

zatytułowanej

**„Aktywność układu opioidowego i kanabinoidowego w patogenezie i terapii
wybranych chorób zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego”**

Problematyka chorób zapalnych układu pokarmowego nadal pozostaje jednym z głównych wyzwań współczesnej medycyny, pomimo, że dokonał się znaczący postęp w ich terapii. Przedstawiona do oceny praca doktorska Pana mgr Andrzeja Wasilewskiego wykonana pod kierunkiem Promotora Pana prof. dr hab. n. med. Jakuba Fichny oraz Kopromotora Pana dr hab. Mariusza Sacharczuka bardzo dobrze wpisuje się w tematykę badawczą Zakładu Biochemii, Wydziału Medycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Zakładu Neurogenomiki, Instytutu Genetyki i Hodowli Zwierząt Polskiej Akademii Nauk w Jastrzębcu. Choroby zapalne i czynnościowe układu pokarmowego, takie jak nieswoiste choroby zapalne jelit, zespół jelita drażliwego i zespół cyklicznych wymiotów stanowią grupę przewlekłych, idiopatycznych zaburzeń. Ponadto rak jelita grubego to jeden z bardziej podstępnych nowotworów, gdyż rozwija się nie dając przez wiele lat żadnych symptomów, natomiast stanowi on drugi, co do częstości nowotwór złośliwy u kobiet i trzeci u mężczyzn. Jak słusznie zwrócił uwagę Doktorant, endogenne układy: opioidowy oraz kanabinoidowy mogą mieć znaczenie w przebiegu tych chorób przewodu pokarmowego.

W świetle powyższych danych, tematyka przedstawionej do oceny pracy doktorskiej wydaje się bardzo trafna. Celem rozprawy było scharakteryzowanie roli endogennego układu opioidowego i kanabinoidowego w patogenezie chorób przewodu pokarmowego.

Postanowiono określić wpływ zróżnicowanej aktywności tych układów na motorykę przewodu pokarmowego, przeznabłonkowy transport jonów w jelicie cienkim i grubym, a także na wzrost i przeżywalność komórek nowotworowych linii Colo-205.

Cykl prac stanowiący podstawę postępowania doktorskiego, składa się z 6 publikacji (5 oryginalnych i 1 przeglądowej). Doktorant przedstawił oświadczenia, że współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przewodzie doktorskim. Przedstawiona do oceny praca składa się z rozdziałów takich jak: streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, główne założenia i cel pracy, metody, spis publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej, wyniki badań, wnioski, podsumowanie, oświadczenia współautorów, uchwały Lokalnej Komisji Etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach oraz literatura. Jej logiczny układ, poprawny styl, właściwe cytowanie literatury, a także omówienie wyników prezentowanych w 5 pracach oryginalnych wskazuje na dobrze opanowaną przez Doktoranta umiejętność pracy naukowej.

W pierwszym rozdziale, na 8 stronach Wprowadzenia Doktorant w sposób syntetyczny omawia endogenny układ opioidowy i kanabinoidowy, a następnie wpływ tych układów na wybrane choroby przewodu pokarmowego. W ostatniej części tego rozdziału mgr Andrzej Wasilewski zaprezentował, nowe modele umożliwiające badanie różnic w aktywności endogennych układów: opioidowego i kanabinoidowego.

W rozdziale drugim Doktorant przedstawił w 6 punktach główne założenia pracy oraz szczegółowo bardzo ambitne realizowane w ramach rozprawy doktorskiej cele, takie jak: 1. Scharakteryzowanie wpływu wybranych agonistów i antagonistów receptorów opioidowych o różnej przenikalności przez barierę krew-mózg na motorykę przewodu pokarmowego u myszy linii selekcyjowanych rozbieżnie w kierunku wysokiej (*ang. high analgesia*; HA) i niskiej (*ang. low analgesia*; LA) analgezji postresowej (*ang. stress-induced analgesia*; SIA); 2. Ocena wpływu modyfikacji aktywności układu opioidowego w modelu biegunki wywołanej olejem rycynowym u myszy linii HA i LA oraz zbadanie *in vitro* wpływu loperamidu i naloksonu na przeznabłonkowy transport jonów w jelicie cienkim i grubym; 3. Zbadanie *in vitro* wpływu inhibitorów enzymów uczestniczących w syntezie i degradacji endokanabinoidów na przeznabłonkowy transport jonów w mysim jelicie grubym; 4. Scharakteryzowanie zmian, w obrębie endogennego układu kanabinoidowego, wywoływanych zahamowaniem aktywności enzymów biorących udział w syntezie

i degradacji kanabinoidów na komórki nowotworowe linii Colo-205; 5. Ustalenie związku pomiędzy wariantami polimorficznymi w genach kodujących receptory układu opioidowego i kanabinoidowego, a aktywnością tych układów i wpływem na ryzyko zachorowania na zespół cyklicznych wymiotów; 6. Analiza danych literaturowych w celu scharakteryzowania potencjalnej roli nieklasycznych receptorów kanabinoidowych w leczeniu chorób zapalnych przewodu pokarmowego.

Metodologia została przedstawiona w sposób zwięzły, jasny i przekonujący w rozdziale trzecim. W czwartym rozdziale Doktorant przedstawił spis publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wraz z analizą bibliometryczną, natomiast w rozdziale piątym załączył wszystkie manuskrypty. Szczególną uwagę zwraca imponująca ilość prac opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach o zakresie międzynarodowym stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej Doktoranta. W 2015 roku w czasopiśmie *Inflammatory Bowel Diseases* (IF = 4,464; MNiSW = 40) ukazała się pierwsza praca, w której Doktorant jest autorem wiodącym. Jest to praca przeglądowa, w której omówił On rolę wybranych receptorów ważnych w rozwoju zapalenia jelit oraz wskazał, że niektóre z nich mogą stać się w przyszłości celem molekularnym do projektowania leków w klinice. Jest to praca pokazująca bardzo dobre przygotowanie do pracy naukowej i poprzedzająca cykl prac oryginalnych. Wyniki swoich badań eksperymentalnych stanowiących podstawę pracy doktorskiej mgr Andrzej Wasilewski opublikował w 5 pracach oryginalnych w następujących czasopismach w 2016 w *Neurogastroenterology and Motility* (IF = 3,587; 30 pkt MNiSW) oraz w 2017 *Neurogastroenterology and Motility* (IF = 3,587; 30 pkt MNiSW); *Journal of Physiology and Pharmacology* (IF = 2,386 MNiSW = 25 pkt MNiSW); *Acta Biochimica Polonica* (IF = 1,153; MNiSW = 15 pkt); *American Journal of Gastroenterology* (IF = 10,383; MNiSW = 45 pkt). Sumaryczny Impact Factor z tych wyżej wymienionych prac wynosi 25,56, a łączna ilość punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 185.

W szóstym rozdziale Doktorant rzetelnie i logicznie interpretuje opublikowane wyniki swoich badań i dyskutuje z dostępną wybraną literaturą (w pracy zamieszczono 51 pozycji literatury). Na uznanie zasługuje oryginalny pomysł zrealizowanego projektu, bardzo dobry warsztat badawczy oraz umiejętność opracowania bogatego materiału doświadczalnego celem przygotowania do druku w wysoko punktowanych czasopismach. Zaprezentowane badania wnoszą nowe informacje na temat patogenezy układu pokarmowego i mogą mieć w przyszłości ważne implikacje kliniczne.

Mimo bardzo dobrej pracy, Doktorant nie uniknął pewnych, choć drobnych nieścisłości np. w streszczeniu zdanie „Do badań wykorzystano wybranych agonistów i antagonistów receptorów opioidowych, wykazujących działanie ośrodkowe (morfina, nalokson) lub obwodowe (loperamid, metylojodek naloksonu)”. Zastosowane przez Doktoranta uproszczenie sugeruje, że morfina i nalokson nie wykazują działań obwodowych. Jednakże w rozdziale 6 na stronie 72 widać, że Doktorantowi chodziło o podkreślenie, że loperamid w przeciwieństwie do morfiny działa tylko obwodowo. Dyskusyjne jest stwierdzenie na stronie 10 „Analgetyczny efekt działania opioidów zależy głównie od aktywacji receptorów μ -opiodowych sprzężonych z białkiem G_i oraz w mniejszym stopniu przez aktywację receptorów δ -opiodowych”. Faktycznie stosowane leki opioidowe wykazują swoje efekty analgetyczne głównie przez receptory opioidowe μ , jednakże najnowsze dane eksperymentalne z zastosowaniem selektywnych ligandów receptorów opioidowych δ wskazują na ich niezmiernie istotną rolę w procesach nocycypcji. Omówione wyżej drobne niedociągnięcia nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy.

Z przyjemnością zatem pragnę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji praca autorstwa mgr Andrzeja Wasilewskiego pt. „Aktywność układu opioidowego i kanabinoidowego w patogenezie i terapii wybranych chorób zapalnych i czynnościowych układu pokarmowego” spełnia wszystkie wymagania określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym stawiane rozprawie doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych, dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pana mgr Andrzeja Wasilewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na bardzo wysoką wartość pracy, której wyniki zostały opublikowane w renomowanych czasopismach (łączny *Impact Faktor* z prac stanowiących podstawę doktoratu 25,56, a suma punktów *MNiSW* wynosi 185) składam wniosek o przyznanie Doktorantowi wyróżnienia.



Prof. dr hab. n. med. Joanna Mika