



Dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert

Poznań, 23.04.2020r.

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań
tel. 61 6687844 (sekr. 837)
tel. kom. 669177977

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Artura Świerczka pt.: „**Badania farmakokinetyczno-farmakodynamiczne inhibitorów fosfodiesteraz – lizofiliny i związku GRMS-55 o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących**”.

Promotor: Prof. dr hab. Elżbieta Wyska

Przygotowana rozprawa oparta jest na cyklu artykułów naukowych, trzech oryginalnych oraz jednego przeglądowego, opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, o łącznej punktacji **IF=11,505**.

Tematyka rozprawy dotyczy farmakoterapii stanów zapalnych w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Podjęta w pracy problematyka jest niezwykle istotna, trudna i stanowi wyzwanie dla współczesnej farmakologii. Stan zapalny leży u podłoża wielu chorób przewlekłych, a autoagresywny charakter zmian stanowi obecnie szczególny problem dla świata medycyny, gdzie procesy chorobowe charakteryzują się zmiennym obrazem klinicznym, trudnymi do przewidzenia okresami progresji, częstokroć uniemożliwiającymi pacjentowi codzienne funkcjonowanie i brakiem jednoznacznie skutecznych interwencji

terapeutycznych. Ponadto, leki o komponentie immunomodulującej są obarczone licznymi działaniami niepożądanymi, a u części pacjentów nie udaje się uzyskać zadawalającej odpowiedzi farmakologicznej i regresji choroby.

Tematyka podjętych prac jest bardzo aktualna, istotna i ciekawa. Zastosowanie w toku prowadzonych badań nowoczesnego mechanistycznego modelowania PKPD zapewnia wysoką wiarygodność uzyskanych wyników oraz świadczy o dobrym warsztacie naukowym Doktoranta oraz nabytej u boku Promotora wiedzy, która umożliwia podjęcie pracy w renomowanych ośrodkach naukowych i przemysłowych na całym świecie. W publikacji zatytułowanej „*Comparative Assessment of the New PDE7 Inhibitor – GRMS-55 and Lisofylline in Animal Models of Immune-Related Disorders: A PK/PD Modeling Approach*”, która ukazała się na łamach czasopisma *Pharmaceutical Research*, zastosowano zwierzęcy model doświadczalny zapalenia wątroby, zapalenia stawów oraz endotoksemii. Zbadano farmakokinetykę i farmakodynamikę dwóch inhibitorów PDE7, tj. lizofiliny oraz związku GRMS-55. Ocenę skuteczności analizowanych substancji wzbogacono matematycznym modelowaniem progresji badanych stanów chorobowych, co stanowi jedno z najnowszych osiągnięć farmakometrii. W ostatnich latach obserwuje się intensywną współpracę pomiędzy przemysłem farmaceutycznym i agencjami leków oraz organami regulującymi gospodarkę lekami, w zakresie symulacji i modelowania przebiegu choroby m.in. w chorobie Alzheimera. Metodyka badań zastosowana w toku analiz objętych tematyką niniejszej rozprawy wpisuje się więc w najnowsze rekomendacje dotyczące badań nad lekiem.

W toku prowadzonych badań uzyskano następujące wyniki:

1. PUBLIKACJA A. Lizofilina wykazuje nieliniową farmakokinetykę po podaniu dożylnym szczurom, u których wywołano endotoksemię. Cykliczny AMP jest przydatnym markerem odpowiedzi farmakologicznej w badaniach nad związkami stosowanymi w chorobach zapalnych, których mechanizm działania polega na hamowaniu PDE4. Wartość parametru IC_{50} lizofiliny była niższa niż pentoksyfiliny, co wskazuje na wyższą aktywność ($\pm$)-LSF w zastosowanym teście.

2. PUBLIKACJA B. Na podstawie zbudowanego modelu farmakokinetycznego lizofiliny i pentoksyfiliny porównano farmakokinetykę lizofiliny u zdrowych szczurów oraz u osobników z niewydolnością wielonarządową i ciężką endotoksemią. Podskórna droga podania badanej substancji okazała się lepsza, niż dożołądkowa, a stan zapalny wpływał na farmakokinetykę badanej substancji. W oparciu o uzyskane w pracach eksperymentalnych wyniki oraz dane literaturowe dotyczące badań klinicznych u ludzi przeprowadzono symulacje, które wskazują, że jedną z potencjalnych przyczyn niepowodzeń w badaniach klinicznych mógł być

nieodpowiedni schemat dawkowania, który nie gwarantował odpowiednich, terapeutycznych stężeń lizofiliny.

3. PUBLIKACJA C. Opracowano modele progresji choroby oraz modele PKPD: odpowiedzi pośredniej i transdukcji sygnału w ocenie efektywności lizofiliny oraz związku GRMS-55. Jest to duże osiągnięcie, ponieważ, nie tylko umożliwiło ocenę siły działania badanych substancji względem preparatu referencyjnego, ale także stanowi rzetelny warsztat metodyczny dla dalszych prac eksperymentalnych i klinicznych nad związkami o podobnej potencjalnej aktywności.

4. PUBLIKACJA D. W niniejszej publikacji przeglądowej przeprowadzono analizę stanu wiedzy dotyczącej projektowania, syntezy oraz właściwości fizykochemicznych i potencjalnego zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy PDE7. Pracę opublikowano w czasopiśmie *Current Medicinal Chemistry* i stanowi ona dobre podsumowanie dorobku naukowego Doktoranta.

Przedstawiona praca doktorska stanowi niezwykle cenny wkład we współczesną naukę i odpowiada światowym trendom w zakresie zastosowanej metodyki badawczej. Posiada również ogromne walory praktyczne i niewątpliwie uzyskane wyniki posłużą innym badaczom w projektowaniu dalszych prac. Przedstawione publikacje stanowią logiczny cykl dobrze zaprojektowanych prac badawczych.

Pod względem formalnym rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, listę publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego podstawę pracy oraz pozostałe publikacje Autora, wykaz skrótów, wstęp, cel badań, opis zastosowanych metod badawczych, analizę uzyskanych wyników z podziałem na poszczególne publikacje, dyskusję oraz wnioski z przeprowadzonych badań i piśmiennictwo naukowe. Przedstawione przez Doktoranta wnioski odpowiadają założonym celom pracy doktorskiej. Załączono również pełne wersje publikacji wchodzących w skład cyklu oraz stosowne oświadczenia współautorów.

Nie załączono kopii zgód odpowiednich komisji etycznych na prowadzone badania na modelu zwierzęcym, stosowne oświadczenia zostały natomiast przedstawione w treści załączonych pełnych wersji artykułów naukowych, w opisie metodyki badań.

Podsumowując, poziom przedstawionej pracy doktorskiej oceniam bardzo wysoko i w mojej opinii zasługuje ona na wyróżnienie. Nie tylko zaprezentowany cykl badań został opublikowany w wysoko punktowanych czasopismach, ale także projekt uzyskał wsparcie Narodowego Centrum Nauki („Preludium 15” oraz „Opus 8”). Podjęta tematyka jest

niezwykle istotna, a zastosowana metodyka badawcza kształtuje się na najwyższym światowym poziomie i wyznacza nowe trendy w nauce w Polsce.

Pracę oceniam jako spełniającą kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ w Krakowie o dopuszczenie mgr Artura Świerczka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Odpowiedni wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej przesyłam w załączeniu.

Dr hab. n. farm. Agnieszka Bienert

