Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

dr hab. Zofia Rogóż
Zakład Farmakologii.
Instytut Farmakologii im Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków
tel. (12) 662 32 79
e-mail: rogoz@if-pan.krakow.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej pt.**"Wpływ selektywnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT$_6$ na aktywność leków przeciwpsychotycznych u szczurów"** wykonanej przez Panią **mgr Joannę Rychtyk** na Wydziale Farmaceutycznym w Zakładzie Farmacji Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, pod kierunkiem promotora Pani prof. dr hab..Anny Wesołowskiej oraz promotora pomocniczego Pani dr hab, Anny Patrykę.

Formalna charakterystyka prac

Rozprawa doktorska Pani **mgr Joanny Rychtyk** została opracowana zgodnie z wytycznymi wynikającymi ze znowelizowanej Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14. 03. 2003 roku, z późniejszymi zmianami. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska pod tytułem **"Wpływ selektywnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT$_6$ na aktywność leków przeciwpsychotycznych u szczurów"** opisana jest na 232 stronach, podzielonych na 10 rozdziałów, wyniki badań behawioralne i biochemiczne przedstawiono w 38 tabelach i na 41 rycinach, które wraz z 413 pozycjami aktualnego piśmiennictwa dają całościowy pogląd na aktualny stan badań w tym zakresie. Wstęp teoretyczny pracy (23 stron) stanowi kompendium wiedzy na temat etiopatologii schizofrenii oraz chorób psychicznych towarzyszących temu schorzeniu, a także przedstawiono szczegółową charakterystykę selektywnych ligandów receptora 5-HT$_6$. Ten szeroko zakrojony przegląd, zawierający umiejętnie dobrane dane, zaczerpnięte z ogromnej liczby informacji dostępnych w literaturze, został przedstawiony w sposób precyzyjny i prezentuje złożoność tej problematyki. Zakres merytoryczny, przedstawiony we Wstępie dobrze koresponduje ze sformułowanym Celem pracy, w którym Doktorantka przedstawiła założenia i określiła zasadnicze cele swoich badań eksperymentalnych.

Cykl dwóch prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, spójnych tematycznie, oryginalnych artykułów naukowych został opublikowany w 2019 w Brain Res, IF=2,733, 100 punktów MNiSW oraz w Neuropsychiatric Disease and Treatment – 2021, IF= 2.359, 70 punktów MEiN.

Składające się na rozprawę doktorską oryginalne prace badawcze były poddane ocenie i wnikliwej analizie przez redakcje czasopism i niezależnych recenzentów, a fakt opublikowania ich w prestiżowych czasopismach wskazuje na wysoką wartość naukową. Dlatego moja rola jako recenzenta tak przygotowanej rozprawy doktorskiej sprowadza się raczej do oceny polskojęzycznej rozprawy doktorskiej, będącej autorskim opracowaniem Doktorantki, prezentującym Jej zasób wiedzy, umiejętność formułowania wniosków i posługiwania się piśmiennictwem naukowym.

Aktualny stan wiedzy oraz dane zacytowane we wstępie pracy w pełni uzasadniają podjęcie przez Panią mgr Joannę Rychtyk badań oceniających wpływ selektywnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT_6 na aktywność leków przeciwpsychotycznych u szczurów. Cel badań obejmuje określenie wpływu agonisty i antagonisty receptora 5-HT6 na wybrane deficyty poznawcze oraz zaburzenia nastroju/lęku towarzyszące schizofrenii i/lub będące wynikiem stosowania leków przeciwpsychotycznych.

Do badań wybrano trzy leki przeciwpsychotyczne (haloperidol - klasyczny lek przeciwpsychotryczny oraz risperidon i olanzapinę – atypowe leki przeciwpsychotyczne. Jako selektywnych ligandów receptora 5-HT_6 użyto związki: WAY-181187 (agonista) i SB-742457 (antagonista).

Przedstawione w rozprawie wyniki pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Ligandy receptora 5-HT_6 w różny sposób modyfikują wpływ wybranych leków przeciwpsychotycznych na deficyty poszczególnych rodzajów pamięci indukowane podaniem MK-801 u szczurów.
2. Nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji pomiędzy wpływem badanych związków i ich połączeń na procesy poznawcze a poziomem BDNF i ekspresję jego genu w hipokampie i korze mózgowej szczurów.
3. Ligandy receptora 5-HT_6 w różny sposób wpływają na efekty leków przeciwpsychotycznych mierzone w behawioralnych testach oceniających potencjalną aktywność przeciwdepresyjną i przeciwlękową.

4. Nie stwierdzono prostej korelacji pomiędzy wpływem badanych związków i ich połączeń na poziom BDNF i ekspresję jego genu w badanych strukturach mózgu.

5. Na podstawie uzyskanych wyników behawioralnych i biochemicznych trudno jednoznacznie stwierdzić, czy dodanie selektywnego agonisty czy antagonisty receptora 5-HT_6 będzie lepiej służyć do wzmocnienia aktywności farmakologicznej leków przeciwpsychotycznych lub znoszeniu ich niepożądanych działań.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawione w rozprawie wyniki badań behawioralnych dostarczyły informacji na temat wpływu selektywnych ligandów receptora 5-HT_6 (agonisty – WAY- 181187 i antagonisty- SB-742457) na aktywność wybranych leków przeciwpsychotycznych (haloperidolu, risperidonu i olanzapiny) w testach oceniających funkcje kognitywne oraz potencjalne działanie przeciwdepresyjne u szczurów. W badaniach biochemicznych określono wpływ badanych związków oraz ich połączeń na ekspresję białka BDNF, które pełni ważną rolę w procesach kognitywnych i patogenezie zaburzeń afektywnych. Uzyskane wyniki w istotny sposób przyczyniły się do uzupełnienia wiedzy w zakresie aktywności farmakologicznej wybranych do badań związków oraz wniosły nowe informacje dotyczące efektów łącznych podań ligandów receptora 5-HT_6 i wybranych leków przeciwpsychotycznych.

Opis uzyskanych wyników, wzbogacony tabelami i rycinami, oraz sposób przeprowadzenia ich dyskusji, w konfrontacji z osiągnięciami innych badaczy, stanowi istotne osiągnięcie Autorki i pozwala na zaliczenie Jej do ekspertów w zakresie prowadzonych badań i zagadnień z nimi związanych. Rozprawa doktorska Pani mgr Joanny Rychtyk dowodzi bardzo dobrego opanowania szerokiego wachlarza modeli *in vivo* i *in vitro* stosowanych do oceny potencjalnego działania przeciwpsychotycznego, przeciwdepresyjnego i przeciwlękowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka wykazuje umiejętność współpracy z innymi zespołami badawczymi, co jest niezwykle ważne, szczególnie w pracach badawczych mających za zadanie wprowadzenie do terapii nowego leku.

Wysoko oceniam wartość merytoryczną zaplanowanych i zrealizowanych przez Doktorantkę badań farmakologicznych. Do obowiązku recenzenta należy jednak wskazanie niedociągnięć zawartych w rozprawie, są one natury redakcyjnej i w niczym nie umniejszają treści merytorycznej pracy.

Doktorantka w swoich badaniach użyła tylko jedną dawkę dla każdego związki:

- haloperidol (0,5 mg/kg)

- risperidon (0,2 mg/kg)

- olanzapina (5 mg/kg)

- WAY-181187 (3 mg/kg)

- SB-742457 (3 mg/kg)

W pracy nie podano czy te dawki badanych związków zastosowano na podstawie własnych wcześniejszych eksperymentów, czy zaczerpnięto je z danych literaturowych.

Fakt użycia tylko jednej dawki w badanych eksperymentach nieco umniejsza wartość uzyskanych wyników, mając na uwadze ograniczenie liczby zwierząt użytych w doświadczeniach można to zaakceptować.

Jak zaznaczono powyżej, drobne niedociągnięcia nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, którą uważam za ciekawą, uwzględniającą aktualną wiedzę, związaną z tak ważnym problemem jakim jest terapia schizofrenii, a zwłaszcza jej negatywnych objawów oraz deficytów pamięci. Wyniki opisane w pracy znacznie rozszerzają możliwości badawcze w poszukiwaniu nowych, skutecznych i bezpiecznych metod terapii schizofrenii.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Joanny Rychtyk w pełni odpowiada wymogom sformułowanym w ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych i przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego UJ CM, wniosek o dopuszczenie Pani mgr Joannę Rychtyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kompleksowo zaplanowane i zrealizowane badania, ich wartość naukowa, istotna wartość metodologiczna pracy, wykraczająca ponad przeciętnie stosowane badania skriningowe, włożony wysiłek oraz zdobyte przez Doktorantkę umiejętności, mogą być podstawą **wyróżnienia** pracy doktorskiej Pani mgr Joanny Rychtyk.

Zofie Rogóż

.....

Kraków, 12. 07. 2021

dr hab. Zofia Rogóż