Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk

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 **”Wybrane terapie eksperymentalne w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego oksaliplatyną”** wykonanej przez **Panią mgr farm. Annę Furgała-Wojas** w Katedrze Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, pod kierunkiem promotora Pani prof. dr hab. Kingi Sałat.

Formalna charakterystyka prac

Rozprawa doktorska **Pani mgr farm. Anny Furgała-Wojas** 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 **”Wybrane terapie eksperymentalne w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego oksaliplatyną”** opisana jest na 210 stronach, podzielonych na 11 kolejnych rozdziałów. Wyniki badań behawioralne i biochemiczne przedstawiono w 4 tabelach i na 53 rycinach, które wraz z 427 pozycjami aktualnego piśmiennictwa dają całościowy pogląd na aktualny stan badań w tym zakresie. W pracy załączono również w rozdziale 11 wykaz publikacji Doktorantki, składający się z 24 pozycji literatury, z czego w 4 publikacjach jest pierwszym autorem. Wstęp teoretyczny pracy (24 stron) z 1 tabelą i 3 rycinami stanowi kompendium wiedzy na temat etiologii i patofizjologii oraz mechanizmu powstawania bólu

neuropatycznego, a także aktualnych metod leczenia tego bólu. W tym miejscu Doktoranta podkreśliła, że na chwilę obecną, pomimo wielu dostępnych leków i metod stosowanych w farmakoterapii bólu neuropatycznego, ich skuteczność terapeutyczna nie jest w dalszym ciągu wystarczająca. Liczne interakcje lekowe i działania niepożądane są powodem do poszukiwania i syntezy nowych skuteczniejszych leków łagodzących objawy bólu neuropatycznego.

Aktualny stan wiedzy oraz dane zacytowane we Wstępie pracy w pełni uzasadniają podjęcie przez **Panią mgr farm. Annę Furgała-Wojas** badań oceniających skuteczność **”Wybranych terapii eksperymentalnych w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego oksaliplatyną”.**

Wiadomo, że neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią jest powszechnym działaniem niepożądanym, które występuje u ponad 60% pacjentów przyjmujących chemioterapię różnych leków przeciwnowotworowych, w tym m.in. oksaliplatynę. Obecnie stosowana terapia objawów neuropatii obwodowej indukowana chemioterapią jest mało skuteczna i problematyczna.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności analgetycznych leków i wybranych nowych związków chemicznych w zwierzęcym modelu neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią. W badaniach zastosowano różne schematy podania, w tym: podanie jednorazowe, wielokrotne oraz skojarzone. Ponadto oceniano działanie profilaktyczne niektórych leków w modelu neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią oraz wykorzystując nową aparaturę badawczą oznaczono preferencje temperaturowe zwierząt przed i po podaniu oksaliplatyny i dwóch leków stosowanych w farmakoterapii neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią.

W badaniach użyto samce myszy szczepu CD-1 Swiss Albina, o masie ciała 18-22 g. Wszystkie wykonane eksperymenty i procedury badawcze zostały przeprowadzone za zgoda II Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Krakowie (4/2016) oraz I Lokalnej Komisji Etycznej do spraw Doświadczeń na Zwierzętach w Krakowie (245/2019).

Przedstawione w rozprawie wyniki pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Wykazano, że już jednorazowe podanie oksaliplatyny w dawce 10 mg/kg, wywołuje zauważalne zmiany behawioralne zwierząt w teście zimnej płytki i w teście von Frey,

   a zmiany te obserwowano w pierwszym i siódmym dniu po podaniu cytostatyka.

2. Zastosowanie następujących leków: duloksetyna (30 mg/kg), pregabalina (30 mg/kg), amitryptylina (2,5 i 10 mg/kg), cebranopadol (10 mg/kg), lakozamid (30 mg/kg) oraz ambroksal (37,5 mg/kg, *i.v.)* łagodzi objawy nadwrażliwości termicznej i ujawnia się działanie przeciwbólowe w teście zimnej płytki.
3. Skuteczność w łagodzeniu objawów nadwrażliwości mechanicznej została oznaczona dla wszystkich przebadanych w niniejszej pracy leków i związków chemicznych.
4. Po podaniu niektórych leków obserwowano efekt hamujący rozwoju nadwrażliwości po 7 dniach od podania oksaliplatyny.
5. Zastosowanie podania skojarzonego umożliwiło ocenę działania przeciwbólowego, łagodzącego objawy nadwrażliwości termicznej, w przypadku podania łącznego pregabaliny (10 mg/kg) i ambroksalu (37,5 mg/kg).
6. W łagodzeniu objawów nadwrażliwości mechanicznej skuteczność analgetyczną wykazały wszystkie zastosowane skojarzone podania leków.
7. Zastosowanie nowej aparatury eksperymentalnej umożliwiło ocenę preferencji temperaturowych zwierząt w zależności od zastosowanej temperatury płytek oraz podanych leków..
8. Innowacyjne podejście i wykorzystanie metod komputerowych usprawniło pozyskiwanie i interpretację wyników, co pozwoliło dokładnie ocenić aktywność farmakologiczną duloksetyny i pregabaliny w zakresie ich działania przeciwbólowego w zwierzęcym modelu neuropatii obwodowej indukowanaej chemioterapią.

   Niniejsze badania pozwoliły wyselekcjonować leki i związki chemiczne o potencjalnej skuteczności w łagodzeniu objawów neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią oraz wykazujących działanie profilaktyczne – hamujące rozwój objawów bólowych neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią u myszy. Ponieważ powikłanie to dotyczą coraz większej liczby pacjentów, a etiopatogeneza i występujące objawy są częściowo zbliżone u gryzoni i ludzi, badania przedkliniczne mogą być istotnym źródłem informacji i wstępem do ewentualnych badań klinicznych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawione w rozprawie wyniki badań behawioralnych dostarczyły informacji na temat skuteczność działania wybranych terapii eksperymentalnych w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego

oksaliplatyną. Wyniki tych badań pozwoliły wyselekcjonować leki i związki chemiczne o potencjalnej skuteczności w łagodzeniu objawów neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią oraz wykazujących działanie profilaktyczne – hamujące rozwój objawów bólowych neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią u myszy. Uzyskane wyniki w istotny sposób przyczyniły się do uzupełnienia wiedzy w zakresie skuteczność w łagodzeniu objawów nadwrażliwości termicznej i mechanicznej oraz badania przedkliniczne mogą być istotnym źródłem informacji i wstępem do ewentualnych badań klinicznych.

Opis uzyskanych wyników, wzbogacony tabelami i rycinami oraz sposób przeprowadzenia dyskusji, w konfrontacji z osiągnięciami innych badaczy, stanowi istotne osiągnięcie Doktoranta. Rozprawa doktorska **Pani mgr farm. Anny Furgała-Wojas** dowodzi na bardzo dobre opanowania szerokiego wachlarza modeli stosowanych do oceny potencjalnego działania przeciwbólowego 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 Doktoranta badań farmakologicznych. Do obowiązku recenzenta należy jednak wskazanie niedociągnięć zawartych w rozprawie, są one natury redakcyjnej i w niczym nie umniejszają treści merytorycznej pracy.

Jak zaznaczono powyżej, drobne niedociągnięcia nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, którą uważam za ciekawą, uwzględniającą aktualną wiedzę, związaną z tak ważnym problemem jakim jest ocena skuteczność działania wybranych terapii eksperymentalnych w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego oksaliplatyną. Uzyskane wyniki w istotny sposób przyczyniły się do uzupełnienia wiedzy w zakresie skuteczność w łagodzeniu objawów nadwrażliwości termicznej i mechanicznej, również badania przedkliniczne mogą być istotnym źródłem informacji i wstępem do ewentualnych badań klinicznych.

W niniejszej rozprawie doktorskiej przedstawiono wyniki badań zawarte w 8 publikacjach naukowych, w których doktorantka jest współautorem a w 3 z nich pierwszym autorem.

1. Sałat et al., Neuropharmakology, 2017, 125, 181-188
2. Sałat et al., Inflammopharmacology, 2018, 26(3),612.

3. **Furgała et al.,** Biomedicine and Pharmacitherapy, 2018, 106, 930-940.
4. **Furgała et al,** Acta Neurobiolgiae Experimentals, 2018, 78, 315- 321.
5. Sałat et al, Biomedicine and Pharmacitherapy, 2019,111. 882-890.
6. **Furgała-Wojas** et al, Current Drug Metabolism, 2020, 21(7), 548-561.
7. Sałat et al, Molecules, 2021, 26(12), 35-77.
8. Salat et al., Molecules, 2021, (12). 3577.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska **Pani mgr farm. Anny Furgała-Wojas** 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 farm. Annę Furgała-Wojas** 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 Doktoranta umiejętności, mogą być podstawą **wyróżnienia pracy doktorskiej Pani mgr farm. Anny Furgała-Wojas**

Kraków, 19. 08. 2022 dr hab. Zofia Rogóż