



Gdańsk, 2019-06-29

Recenzja

rozprawy doktorskiej autorstwa mgr. **ŁUKASZA STANISŁAWA FIJAŁKOWSKIEGO**
zatytułowanej „*Badanie potencjalnego mechanizmu działania analgetycznego wybranych kompleksów analogów kwasu 4-aminobutanowego z izoformą 1 ludzkiego białka-transportera GABA (hGAT1)*”

Do główny przyczyn niepowodzenia we wprowadzaniu do lecznictwa nowych związków farmakologicznie czynnych należą niedostateczne właściwości biofarmaceutyczne oraz, często z tym związana, wysoka toksyczność potencjalnych leków. Wśród wyżej wymienionych czynników istotne znaczenie odgrywa niedostateczne wchłanianie substancji czynnej bądź też jej unieczynnienie farmakologiczne w wyniku biotransformacji i tzw. efektu pierwszego przejścia. Innym kluczowym elementem stanowiącym wyzwanie przy projektowaniu skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii jest zróżnicowanie patofizjologiczne odpowiedzialne za pojawiające się objawy chorobowe. Tak jest między innymi w przypadku leczenia bólu neuropatycznego, którego występowanie związane jest z różnymi stanami chorobowymi. Stąd też wynika konieczność poszukiwania skutecznych i bezpiecznych farmakoterapeutyków, które mogłyby być stosowane uzupełniająco w terapii bólu. Taką grupą

farmakologiczną są leki przeciwpadaczkowe, które oddziałują z transporterami kwasu γ -aminomasłowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Oceniana praca doktorska mgr. Łukasza Fijałkowskiego wykonana pod kierunkiem Pani dr hab. Alicji Nowaczyk w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, Wydziału Farmaceutycznego CM w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu we współpracy z Wydziałem Farmaceutycznym CM Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie jest bardzo dobrym i cennym przykładem kompleksowego podejścia do badań nad ustaleniem potencjalnego mechanizmu działania leków z zastosowaniem metod obliczeniowych *in silico* (metody dokowania i modelowanie molekularne), analizy modelu farmakoforowego inhibitorów wychwyty zwrotnego GABA oraz testów *in vivo* na myszach w różnych modelach farmakologicznych związanych z transporterami GABA.

Ocenianą rozprawę doktorską Pana mgr. Łukasza Fijałkowskiego stanowi zwięzłe opracowanie (część opisowa) przedstawione na niecałych 20 stronach, kopie 3 oryginalnych publikacji wraz z załączonymi materiałami dodatkowymi tzw. *supplementary material* (łączna wartość współczynnika wpływu tych prac, IF, wynosi 9,852) zaopatrzonych w polskojęzyczne omówienia rysujące główne osiągnięcia wykonanych badań, wnioski, streszczenia w językach polskim i angielskim, piśmiennictwo (na które składa się starannie dobrane 58 aktualnych odniesień literaturowych), wykaz rycin oraz tabel a także oświadczenia współautorów dotyczące ich wkładu w powstawanie opublikowanych prac. Pracę zamyka zebrany sumaryczny dorobek naukowy Doktoranta dotyczący pozostałych osiągnięć naukowych.

Na część opisową składają się: wykaz trzech publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej; zestaw słów kluczowych w j. polskim i angielskim; wykaz skrótów, a raczej akronimów stosowanych w pracy; rozdział poświęconego wprowadzeniu w zagadnienia związane z wychwytem zwrotnym kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym oraz zagadnieniom modelowania molekularnego. Część komentarzową zamyka krótki rozdział zapowiadający cel główny oraz sposób przeprowadzenia badań a także

syntetycznie zasygnalizowanie wyników. Opracowanie i sposób jego przedstawienia świadczy o profesjonalizmie doktoranta, jako że w zwięzły sposób tworzy ono bazę wiedzy użyteczną przy śledzeniu wyników zrealizowanej pracy badawczej, które przedstawiono w załączonych publikacjach.

Najważniejszym elementem dysertacji jest zbiór trzech prac naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (*European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, *ACS Chemical Neuroscience*). Wartość uzyskanych efektów potwierdzają decyzje Redaktorów naukowych powyższych czasopism oparte na opiniach 2-3 niezależnych ekspertów. Zdaniem recenzenta do najważniejszych elementów nowości naukowej pracy zaliczyć należy:

- wykazanie działania przeciwpadaczkowego i przeciwbólowego badanych pochodnych GABA poprzez oddziaływanie na transporter hGAT1 z odpowiednią siłą wiązania warunkującą efekt farmakologiczny: siła wiązania liganda (poniżej wartości -4,51 kcal/mol) do transportera hGAT1 determinuje efekt przeciwbólowy;
- określenie obecności transporterów GABA w komórkach glejowych otaczających synapsę, jako wskazującej, że nie tylko neuronalny ale także astrocytowy wychwyty GABA jest niezwykle istotny w procesie regulowania transmisji sygnałów hamujących w OUN a selektywna inhibicja transportu neuronalnego GABA wynika z działanie analogów posiadających naładowane centra jonów obojnaczych oddzielone o przynajmniej 5,4 angstroma;
- wykazanie w badaniach na myszach działania tiagabiny na transmisję GABAergiczną w nerwach obwodowych i pozostałych obszarach OUN, co zmniejszając objawy zapalenia nerwów obwodowych oraz działając przeciwlękowo, może stwarzać nowe możliwości terapeutyczne dla inhibitorów hGAT1.

Rozprawę przedkładaną w celu uzyskania stopnia naukowego doktora kończą „Wnioski” – syntetycznie punktujące osiągnięte wyniki i cele badawcze.

Dysertacja potwierdza bardzo wysoką wiedzę i umiejętności Kandydata do stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych.

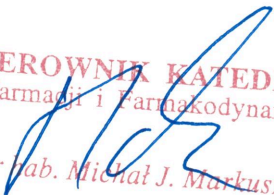
Jednocześnie, warto odnotować, że całkowity dorobek publikacyjny Doktoranta to w sumie 8 prac (razem z 3 stanowiącymi podstawę rozprawy doktorskiej), których sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wynosi 21. Mgr Łukasz Fijałkowski jest także współautorem artykułów w czasopismach nieposiadających IF a także krajowych i zagranicznych streszczeń zjazdowych.

Rzetelność recenzji wymaga, aby poza wartościowymi i cennymi aspektami rozprawy, w które praca doktorska mgr. Łukasza Fijałkowskiego jest bogata, zwrócić również uwagę na ewentualne pojawiające się błędy czy słabe strony opracowania. Nie jest jednak łatwo znaleźć takie elementy w recenzowanej pracy. Między innymi dlatego, że wyniki badań zostały już opublikowane w wysoce renomowanych czasopismach, których rygor wydawniczy zakłada rzetelne recenzje od kilku zewnętrznych badaczy. Do drobnych uchybień wymagających wyjaśnienia należą: na stronie 20, wymieniając badane grupy związków, liczba cząsteczek nie jest równa liczba wszystkich związków chemicznych poddanych badaniom w pracy doktorskiej. Wśród załączonych oświadczeń współautorów brak jest oświadczenia Doktoranta, Pana mgr. Łukasza Fijałkowskiego. Z oświadczeń pozostałych współautorów oraz z samych publikacji można wyciągnąć wniosek o znaczącym wkładzie w przeprowadzone badania i uzyskane wyniki przez Pana mgr. Fijałkowskiego. Brak jednak Jego oświadczenia utrudnia jednoznaczną ocenę zaangażowania Doktoranta w badania stanowiące rozprawę doktorską. Informacja o finansowaniu rozprawy doktorskiej winna być uzupełniona o informacje dotyczące kierownika projektów i afiliacji. Inaczej można odnieść wrażenie, że Doktorant samodzielnie pozyskał i kierował wymienionymi projektami badawczymi.

Powyższe uwagi i pytania nie wpływają na wartość merytoryczną pracy, którą oceniam wysoko. Praca doktorska Pana mgr. Łukasza Fijałkowskiego ma istotne walory oryginalności naukowej. Przygotowanie Doktoranta w zakresie metod obliczeniowych *in silico* w tym

dokowania i modelowania molekularnego, jak również umiejętna analiza uzyskanych wyników i wyważona ich interpretacja winna być doceniona. Jednocześnie mając na uwadze publikacje wchodzące w zakres opracowania rozprawy doktorskiej, których sumaryczny IF wynosi ponad 9, wiodącą rolę w ich powstawaniu jak również całkowity dorobek naukowy Doktoranta wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Biorąc powyższe pod uwagę oraz fakt spełnienia wymagań ustawowych wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr. Łukasza Fijałkowskiego do publicznej obrony tez pracy przedstawionych w dysertacji.

KIEROWNIK KATEDRY
Biofarmacji i Farmakodynamiki

prof. dr hab. Michał J. Markuszewski