



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków 24.04.2023

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Białoń pod tytułem

„Porównanie wpływu 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (1MeTIQ) i olanzapiny na zaburzenia behawioralne i molekularne obserwowane w zwierzęcych modelach schizofrenii”

przygotowanej pod opieką naukową dr hab. Agnieszki Wąsik

w Zakładzie Neurochemii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie

Wybór tematu pracy doktorskiej mgr Magdaleny Białoń uważam za uzasadniony, a podjęte badania za celowe i ważne z punktu widzenia poznawczego. Wagę podjętego tematu uzasadnia fakt, że schizofrenia stanowi bardzo istotny problem kliniczny, terapeutyczny i społeczny, będąc chorobą zaliczaną do 15 głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie. Pomimo tego, że wiedza na temat schizofrenii jest rozległa, nadal nie można jednoznacznie ustalić przyczyn, jak i mechanizmów komórkowych jej rozwoju.

Postawiony przez Doktorantkę cel badawczy dotyczy oceny przeciwpsychotycznego potencjału endogennej aminy 1MeTIQ, stosowanej jednorazowo i wielokrotnie (7 razy), w testach behawioralnych, biochemicznych i molekularnych, w których zmiany naśladujące negatywne i kognitywne objawy schizofrenii wywoływano farmakologicznie poprzez hipofunkcję receptorów NMDA. Uzyskane efekty dla 1MeTIQ porównano z aktywnością olanzapiny jako najczęściej stosowanego leku przeciwpsychotycznego w terapii schizofrenii. Uważam, że cel pracy został postawiony przez Doktorantkę poprawnie, chociaż bardzo skrótowo, przedstawienie celu badań w formie schematów ułatwiłoby podążanie za tokiem postępowania w pracach eksperymentalnych.

Układ pracy jest prawidłowy. Doktorantka wyróżniła część teoretyczną, doświadczalną obejmującą metodykę badań i wyniki oraz sformułowała dwa generalne wnioski na podstawie przeprowadzonej



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

dyskusji i podsumowania złożonego z 7 punktów. Całość wieńczy wykaz skrótów i prawidłowo dobrana bibliografia w liczbie 337 pozycji, w większości z ostatnich 10-ciu lat. I tylko przy jednej pozycji (Sullivan, Kendler i Neale z 2003 r.) Doktorantka pominęła nazwę czasopisma. Praca zawiera ponadto odpowiednie ryciny w liczbie 34 i tabele w liczbie 18, które jednoznacznie przedstawiają uzyskane wyniki. Natomiast brak jest w rozprawie streszczenia pracy w języku polskim i angielskim.

W części teoretycznej mgr Magdalena Białoń zawarła szeroki i dokładnie przeanalizowany przegląd danych literaturowych oraz aktualny stan wiedzy dotyczący hipotez rozwoju schizofrenii, szczególnie dopaminowej i glutaminianowej, a także podłoża zapalnego i roli stresu oksydacyjnego. Na tym tle wskazała, opisane w literaturze, dane dotyczące neuroprotekcynowego działania 1MeTIQ.

Część doświadczalna obejmuje szczegółowy opis metod zastosowanych przez Doktorantkę z podziałem na testy behawioralne i mikrodializę *in vivo* u szczurów, badania biochemiczne i molekularne *ex vivo* w wybranych strukturach mózgu gryzoni (prążkowie, kora przedczołowa, hipokamp) oraz testy *in vitro* służące ocenie toksyczności badanych związków na komórki neuronalne. Dobór zastosowanych metod dowodzi wielokierunkowego, wnikliwego podejścia Doktorantki do postawionego problemu badawczego, a zastosowane metody świadczą o Jej dobrym przygotowaniu do pracy naukowej.

Zapoznając się z powyższymi rozdziałami rozprawy nasunęły mi się następujące pytania/uwagi do dyskusji:

1. jak wspomniano wyżej cel badań powinien być przedstawiony bardziej szczegółowo, dlaczego wybrano dwie dawki 1MeTIQ (25 i 50 mg/kg) w jednych testach, tylko jedną dawkę w innych? Jakimi właściwościami kierowano się przy doborze dawki olanzapiny, zwłaszcza, że badano tylko jedną, tj. 3 mg/kg?
2. dlaczego nie badano aktywności olanzapiny po podaniach wielokrotnych (7 razy)?
3. czym kierowała się Doktorantka w doborze substancji narzędziowych dla konkretnych testów? W jednych stosowała ketaminę, w innych – MK-801, a jeszcze innych – obydwie związki.
4. jak należy rozumieć zdanie „Aparat został dokładnie wyczyszczony po każdym teście” w opisie np. metody uniesionego labiryntu krzyżowego czy testu rozpoznawania nowego obiektu? A może czyszczono po każdym zwierzęciu? Jaką substancję dezynfekującą zastosowano?



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

5. brak w opisie metody jak podawano badane związki w teście mikrodializy *in vivo*?
6. brak w opisie numeru zgody i pełnej nazwy lokalnej komisji etycznej wydającej tę zgodę.

Rozmiar samej części doświadczalnej, obejmujący 108 stron, jest imponujący. Wyniki są przedstawione bardzo klarownie na rycinach, fotografiach i w tabelach. Przedstawiam w tym miejscu pytania/sugestie do części eksperymentalnej rozprawy:

1. dlaczego Doktorantka zastosowała jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA łącznie dla wszystkich grup w jednym eksperymencie, chociaż badała w nim efekty samych substancji (ketaminy lub MK-801, 1MeTIQ i olanzapiny), w różnych dawkach oraz ich łączną aktywność? Np. test podniesionego labiryntu krzyżowego, interakcji socjalnych, warunkowania strachem, badania biochemiczne itd. Przy tak prowadzonej analizie wszystkie grupy powinny otrzymywać podwójne iniekcje.
2. tabela 7 – w tytule i tabeli są wyniki uzyskane z kory przedczołowej, a w opisie tabeli jest podane prążkowie.
3. ułatwieniem dla czytającego byłoby wskazanie np. w opisie tabeli/ryciny, po wykonaniu którego testu behawioralnego, jeśli w ogóle, pobrano struktury mózgowe do badań biochemicznych, zwłaszcza, że przedstawiono wyniki dla „modelu ketaminowego” i „modelu MK-801”.

Dyskusja pracy jest przeprowadzona w sposób interesujący. Omówione zostały wszystkie główne obserwacje poczynione przez Doktorantkę w kontekście opublikowanych danych literaturowych. Dyskusję charakteryzuje świadoma i krytyczna analiza uzyskanych wyników oraz zasługująca na uwagę ostrożność w ich interpretacji. Oceniając ten rozdział stwierdzam, że efekty realizacji tego zadania, tak istotnego w pracy naukowej, świadczą o wiedzy merytorycznej Doktorantki, jej zdolnościach analitycznych oraz umiejętności przejrzystego przedstawiania Swoich przemyśleń. Punkty podsumowujące wraz z wnioskami uzupełniają się i wskazują na realizację przyjętych założeń. Przy podsumowaniu, ewentualnie dyskusji, zabrakło łącznego przedstawienia uzyskanych wyników, może w formie tabeli, co mogłoby ułatwić interpretację i dyskusję uzyskanych wyników.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Z obowiązku recenzenta zwracam również uwagę na fakt, że Doktorantka nie ustrzegła się w opracowaniu błędów gramatycznych i stylistycznych, błędów literowych, braku konsekwencji we wprowadzaniu i stosowaniu skrótów oraz braku wprowadzenia skrótów do ich wykazu w rozdziale 8 (np. DA, BDNF, AD, DI; skrót NO wskazuje na „nowy obiekt” w teście NORT, ale także na tlenek azotu).

Rozprawa doktorska mgr Magdaleny Białoń obejmuje szeroko zaplanowane i pracochłonne badania o istotnej wartości poznawczej. Przedstawione uwagi są wyrazem zainteresowania jakie wzbudziła we mnie lektura rozprawy i w żadnym stopniu nie umniejszają jej wartości. W związku z tym stwierdzam, że przedstawiona do oceny monografia doktorska jest dowodem, iż mgr Magdalena Białoń posiada umiejętność rozwiązywania problemu naukowego, wykazując potrzebną wiedzę oraz odpowiednie przygotowanie teoretyczne i praktyczne w zakresie poruszanych zagadnień, spełniając tym samym odpowiednie kryteria ustawowe. Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Białoń do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Zakład Farmacji Klinicznej UJ CM
Anna Wesółowska
prof. dr hab. Anna Wesółowska
Kierownik