

Łódź, dn. 7 kwietnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marty Kędziory (z d. Bryk)
**„*Mechanism and pharmacotherapy of osteoarthritis - recent advances in the
endocannabinoid system targeting*”**

Praca doktorska mgr Marty Kędziory (z d. Bryk) została wykonana w Zakładzie Neurochemii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr. hab. Katarzyny Starowicz-Bubak. Celem pracy było zgłębienie patofizjologii choroby zwyrodnieniowej stawów (OA), ze szczególnym uwzględnieniem roli układu endokannabinoidowego (ECS) oraz próba wskazania nowych celów farmakologicznych w terapii tej choroby.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę cyklu publikacji, na który składają się 3 prace oryginalne. Prace zostały przygotowane w języku angielskim i ukazały się w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wydawnictwa *Frontiers*, *MDPI* oraz *Elsevier*. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Cykl publikacji stanowiących podstawę rozprawy został poprzedzony autoreferatem przygotowanym w języku angielskim, podzielonym na następujące rozdziały: Wstęp, Cel pracy, Dyskusja oraz Podsumowanie. Autoreferatowi towarzyszy Wykaz skrótów, Streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, Bibliografia oraz Oświadczenia współautorów opublikowanych prac.

We Wstępie Doktorantka w przystępny i klarowny sposób wprowadza nas w tematykę rozprawy – opisuje etiologię, objawy i metody leczenia OA, charakteryzuje modele zwierzęce choroby, wskazuje na choroby współistniejące będące następstwem OA, a także dyskutuje budowę ECS i jego zaangażowanie w patofizjologię ECS. Wprowadzenie jest bardzo zwięzłe, ale wyczerpujące. Recenzenta urzekł wręcz wzorcowy opis budowy i funkcjonowania ECS oraz towarzyszący mu schemat. Drobnym uchybieniem są pewne nieścisłości w wykazie skrótów stosowanych w pracy, w tym w odniesieniu do sztandarowego dla całej rozprawy związku – 2-AG.

Cele rozprawy sformułowano zwięźle i logicznie. Zakładały one:

1. scharakteryzowanie zmian zachodzących w trakcie rozwoju stanu patologicznego w szczurzym modelu OA, m.in. w odniesieniu do układu immunologicznego, 2. zbadanie roli ECS w OA z uwzględnieniem ścieżek syntezy i rozkładu wybranych endokannabinoidów oraz 3. wstępne zwalidowanie elementów ECS jako potencjalnego celu farmakologicznego w leczeniu OA, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w obrębie OUN.

W dalszej części Doktorantka przedstawiła prace oryginalne stanowiące podstawę rozprawy. W opinii recenzenta cykl mógłby być poprzedzony zwięzłym podsumowaniem materiałów i metod wykorzystanych w trakcie prowadzonych badań. Recenzent nie ma jednak wątpliwości co do znaczącej roli Doktorantki w realizowanych działaniach naukowych, a także dobrego opanowania warsztatu badawczego, który ma bardzo szeroki zakres i obejmuje modele zwierzęce, jak również metody z obszaru biochemii i biologii molekularnej.

W rozdziałach Dyskusja oraz Wnioski Doktorantka zaprezentowała najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań oraz przedyskutowała ich znaczenie w odniesieniu do dostępnej literatury. Recenzent z zadowoleniem wskazuje, że zamierzone cele badawcze udało się w pełni zrealizować. Jedną z najciekawszych obserwacji jest potwierdzenie zaangażowania ECS w proces rozwoju OA. Daje ona pole do dalszych działań w kierunku poszukiwania nowych leków celujących w ECS, a możliwość wykorzystania blokerów enzymów degradujących endokannabinoidy do łagodzenia bólu indukowanego przez OA została wstępnie zweryfikowana przez Doktorantkę, z pozytywnym wynikiem. Niezwykle interesująca jest również obserwacja, że zwierzęta z OA mają znacząco zaburzoną pamięć oraz wykazują cechy obniżenia nastroju, która rzuca nowe światło na nasze rozumienie patofizjologii choroby.

Podsumowując, Doktorantka wykazała opanowanie szerokiego warsztatu metodologicznego, przedstawiła niezwykle interesujący i bogaty zbiór wyników eksperymentalnych oraz potwierdziła ich rzetelność i wysoką rangę publikując je w renomowanych pismach recenzowanych o zasięgu międzynarodowym.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Marty Kędziory spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i składam Wysokiej Radzie Instytutu Farmakologii

im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów postępowania doktorskiego. Jednocześnie gratuluję Doktorantce oraz Pani Promotor, prof. dr hab. Katarzynie Starowicz-Bubak, osiągniętych wyników i wysokiego poziomu merytorycznego przedstawionej do recenzji rozprawy.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz potencjalnie duże znaczenie uzyskanych wyników dla świata nauki wnioskuję również o jej wyróżnienie. Warto w tym miejscu zaakcentować rangę czasopism, w których opublikowane zostały wyniki badań Doktorantki. Czasopismo *Frontiers in Pharmacology* (wydawca: Frontiers) plasuje się na 72 miejscu (wśród 297 czasopism) w kategorii *Pharmacology* (kwartył Q1) oraz na 45 miejscu (na 246 czasopism) w kategorii *Pharmacology (medical)* (kwartył Q1). Czasopismo *International Journal of Molecular Sciences* (wydawca: MDPI) plasuje się na 145 miejscu (wśród 382 czasopism) w kategorii *Molecular Biology* (kwartył Q2). Czasopismo *Neuropharmacology* (wydawca: Elsevier) plasuje się na 13 miejscu (wśród 88 czasopism) w kategorii *Neuroscience - Cellular and Molecular Neuroscience* (kwartył Q1) oraz na 33 miejscu (na 303 czasopism) w kategorii *Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics – Pharmacology* (kwartył Q1). Dodatkowo, należy podkreślić bogactwo warsztatu badawczego, jakim posługiwała się Doktorantka. Metody, przy użyciu których uzyskano wyniki dyskutowane w rozprawie stanowią ciekawy i różnorodny zestaw, a ich opanowanie wymagało dużego zaangażowania ze strony Doktorantki.