

DR HAB. N. MED. I N. O. ZDR JAROSŁAW WOROŃ

FARMAKOLOG KLINICZNY

Kierownik w Zakładzie Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie

tel.: +48 602 364 856

e-mail: j.woron@uj.edu.pl

e-mail: j.woron@medi-pharm.pl

Kraków, 28 kwietnia 2023

Dr hab. Jarosław Woron

Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

Zakład Farmakologii Klinicznej

31-531 Kraków ul. Grzegórzecka 16

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marty Kędziory pt. „Mechanism and pharmacotherapy of osteoarthritis – recent advances in the endocannabinoid system targeting” wykonanej w Zakładzie Naurochemii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, pod kierunkiem

Prof. dr hab. Katarzyny Starowicz – Bubak

1. **Podstawa formalna opracowania recenzji:** Recenzja została opracowana na zlecenie Z-cy Dyrektora ds. Naukowych Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, dr hab. Jana Manuela Rodrigueza Parkitna, na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie z dnia 14 marca 2023 r.
2. **Tematyka rozprawy i uzasadnienie podjęcia tematu badań**
Choroba zwyrodnieniowa (OA) stawów jest najczęstszą chorobą układu ruchu. Rozwija się w wyniku zaburzenia jakości i ilości chrząstki stawowej, której zadaniem jest amortyzowanie ruchów stawu i umożliwienie przesuwania się powierzchni stawowych.



Wraz z czasem uszkodzeniu ulegają również inne struktury – kość pod chrząstką stawową, torebka stawowa, otaczające staw więzadła, ścięgna i mięśnie. Skutkiem tego są ból i sztywność stawu, a następnie zniekształcenie jego obrysów oraz ograniczenie ruchomości. Choroba zwyrodnieniowa prowadzi to do pogorszenia jakości życia i niesprawności. Najczęściej atakuje kolana, biodra, kręgosłup, stawy palców rąk i stóp, ale może dotyczyć każdego stawu. Choroba zwyrodnieniowa jest powszechna. Można ją rozpoznać u ponad połowy osób po 40. roku życia, a niemal u co piątej osoby stwierdza się istotne ograniczenie sprawności z jej powodu. Występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, aczkolwiek cięższe postaci dotyczą na ogół kobiet. Zmiany zwyrodnieniowe można stwierdzić na zdjęciach radiologicznych u ponad 80% osób po 55. roku życia, mogą one jednak nie dawać żadnych objawów klinicznych. Pierwsze objawy pojawiają się z reguły pomiędzy 40. a 60. rokiem życia. Mogą dotyczyć jednego, kilku lub (rzadziej) wielu stawów. Na początku objawy występują wyłącznie podczas ruchu, później mogą się pojawiać również w spoczynku i w nocy. Ból, który występuje u pacjentów z rozpoznaną OA ma charakter receptorowy mechaniczny, występujący przy ruchach stawu i ustępujący w spoczynku; nasila się zwykle pod koniec dnia. Największy problem występuje na początku ruchu (tzw. ból startowy), np. przy wstawaniu z krzesła, rozpoczynaniu chodu. Typowo ból jest odczuwalny w zajęтым stawie, rzadziej w innej lokalizacji jako tzw. ból rzutowany (konwergentny). U pacjentów z OA w przypadku zaostrzenia choroby występuje ból zapalny, co ma bardzo istotne znaczenie dla farmakoterapii. Ból zapalny występuje również w spoczynku, nasila się w nocy i w godzinach porannych, często wiąże się z wysiękiem w stawie.



Z uwagi na nadal nie zadowalającą kontrolę objawów w chorobie zwyrodnieniowej stawów, bezwzględnie wskazane jest podejmowanie tematów badawczych, które powinny stać u podstaw nowych możliwości terapeutycznych w celu poprawy jakości życia i lepszej kontroli objawów u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

3. Charakterystyka rozprawy

Rozprawa napisana jest w języku angielskim, całość materiału merytorycznego została zawarta na 86 stronach tekstu z bogatym, zgodnym z aktualnym stanem wiedzy medycznej piśmiennictwem z zakresu tematu poruszanego w rozprawie doktorskiej. Wykaz literatury zredagowany został jednolicie. Istotną częścią rozprawy stanowią załączniki – kserokopie publikacji będących podstawą pracy doktorskiej, a także oświadczenia współautorów tych prac. Rozprawa mgr Marty Kędziory została przygotowana jako spójny tematycznie cykl 3 prac, które ukazały się w impaktowanych periodykach specjalistycznych. Ich spis szczegółowy została zawarty na stronie 4 rozprawy doktorskiej.

Celem pracy było zbadanie w zwierzęcym modelu choroby zwyrodnieniowej mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za progresję choroby, ze szczególnym uwzględnieniem dynamiki procesu zapalnego w obrębie stawu kolanowego. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów i wniosków z nich płynących wynika, że szczególne znaczenie mają szeroko definiowane czynniki zapalne, które uczestniczą w progresji choroby zwyrodnieniowej. Co więcej wykazano także udział układu endokannabinoidowego w procesie rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów.



Wnioski te dają nadzieję na możliwość opracowania nowych , skuteczniejszych metod kontroli objawów u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową w której zarówno proces zapalny jak i ból z nim związany są istotnymi wykładnikami pogorszenia jakości życia pacjentów.

Rozprawa ma typowy dla prac doktorskich układ rozdziałów stanowiących spójną całość – zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, a następnie omawia podjęty problem badawczy z syntetycznym opisem metodologii pracy , z omówieniem wyników i dyskusją. Rozprawa zawiera dodatkowo bardzo przydatne dla zrozumienia badanego problemu ryciny.

Załączone są wszystkie trzy prace będące podstawą ubiegania się o stopień doktora oraz oświadczenia współautorów, w których opisowo przedstawiono udział każdej z osób w powstawaniu 3 tych publikacji. Z informacji zawartej w oświadczeniach współautorów publikacji wynika, że Pani mgr Marta Kędziora odegrała wiodącą rolę w projektowaniu badań koordynowaniu prac eksperymentalnych, opracowywaniu , interpretacji uzyskanych wyników , a także w przygotowaniu wyników do publikacji. Publikacje zostały opracowane we współpracy z wiodącymi Ośrodkami naukowymi o zasięgu światowym. Należy podkreślić, że interdyscyplinarność omawianych w rozprawie prac jest bardzo ważną ich wartością merytoryczną i naukową. Wartość naukowa prac badawczych będących podstawą rozprawy doktorskiej mgr Marty Kędziory została potwierdzona poprzez publikacje w renomowanych periodykach specjalistycznych. Impact Factor tych prac to 17.469, liczba punktów MEiN wynosi 380. Warto też zauważyć, że wszystkie prace to publikacje, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, co dodatkowo wskazuje na Jej wiodącą rolę w opublikowanych badaniach.

DR HAB. N. MED. I N. O. ZDR JAROSŁAW WOROŃ

FARMAKOLOG KLINICZNY

Kierownik w Zakładzie Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie

tel.: +48 602 364 856

e-mail: j.woron@uj.edu.pl

e-mail: j.woron@medi-pharm.pl



Rozprawa doktorska mgr Marty Kędziory zawiera na jej początku wykaz najważniejszych skrótów używanych w dalszej części pracy. Spis ten ułatwia analizę rozprawy. Po nim zamieszczono streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. Rozdział pierwszy rozprawy zawiera wstęp , a następnie zawarto opis modelu badawczego i inne istotne dodatkowe informacje w aspekcie realizowanego tematu. Moim zdaniem, przedstawione w rozprawie osiągnięcia świadczą o wysokich kompetencjach naukowych Doktorantki z istotnym znaczeniem praktycznym prowadzonych badań. Z uwagi na podjęte zagadnienia badawcze oraz dorobek naukowy należy stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne. Jak wskazano w ocenie merytorycznej pracy napisanej przez Mgr Martę Kędziore, rozprawa doktorska bezsprzecznie wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Co więcej wybór tematu jego zarówno wartość naukowa jak i implementacyjna do praktyki stanowi dodatkowy jej atut i uzasadnia wartość merytoryczną podjętych badań zakończonych przywoływanymi w tekście publikacjami o istotnej wartości potwierdzonej w szczególności przez IF. Z tego względu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

DR HAB. N. MED. I N. O. ZDR JAROSŁAW WOROŃ

FARMAKOLOG KLINICZNY

Kierownik w Zakładzie Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie

tel.: +48 602 364 856

e-mail: j.woron@uj.edu.pl

e-mail: j.woron@medi-pharm.pl



Konkludując oceniam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, której Autorką jest mgr Marta Kędziora spełnia w całości określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.).

Z uwagi na powyższe, pozwalam sobie postawić wniosek o przyjęcie i dopuszczenie przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie pracy doktorskiej mgr Marty Kędziory do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne .