

Łódź, 05.12.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Yany Babii pt. „Combined administration of scopolamine and a negative allosteric modulator of the metabotropic glutamate mGlu2 receptor as a novel efficacious method to treat depression” wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dr hab.. Andrzeja Pilca

Depresja jest poważnym, często nawracającym schorzeniem, które znacząco wpływa na życie osób nią dotkniętych i stanowi istotne obciążenie społeczne. Jej gwałtowny wzrost stał się szczególnie widoczny w XX wieku. Obecnie zaburzenie to dotyka około 332 milionów ludzi w różnym wieku (Światowa Organizacja Zdrowia, 2023). Według prognoz WHO (2011) do 2030 roku depresja ma stać się główną przyczyną obciążenia chorobowego na świecie. Nawracające epizody po pierwszym zachorowaniu stanowią dodatkowe wyzwanie — szacuje się, że 75–90% osób z MDD doświadcza więcej niż jednego epizodu (Monroe & Harkness, 2022). Choć wprowadzenie klasycznych leków przeciwdepresyjnych było istotnym krokiem naprzód, to mimo ich wpływu na układ monoaminergiczny dostępne obecnie terapie pozostają dalekie od ideału. Wciąż istnieje zatem pilna potrzeba opracowania skuteczniejszych i szybciej działających leków.

Skopolamina, alkaloid obecny w niektórych roślinach z rodziny psiankowatych (Solanaceae), działa jako nieselektywny antagonist receptorów muskarynowych. Jej pochodna — butylobromek skopolaminy, który nie przekracza bariery krew–mózg — jest od lat powszechnie stosowany jako lek przeciwskurczowy. Wiele badań klinicznych i przedklinicznych wskazuje, że skopolamina wykazuje szybkie i utrzymujące się działanie przeciwdepresyjne. Jednak jej wykorzystanie w praktyce klinicznej jest ograniczone ze względu na poważne skutki uboczne, takie jak problemy z pamięcią, sedacja czy zaburzenia widzenia. Jedną z możliwych strategii ograniczenia działań niepożądanych jest stosowanie niskich dawek skopolaminy w połączeniu z innymi substancjami o właściwościach przeciwdepresyjnych — podejście to zostało przyjęte w niniejszej pracy.



W swojej rozprawie doktorskiej mgr Yaña Babii podjęła próbę zbadania czy łączne podawanie skopolaminy i negatywnego modulatora allosterycznego receptora mGlu2 VU6001966 może zwiększyć jej skuteczność przeciwdepresyjną przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych.

Cel ten obejmuje dwa kluczowe obszary badań:

- Badania na myszach: ocena działania przeciwdepresyjnego badanej kombinacji, mechanizmu jej działania oraz ryzyka potencjalnych działań niepożądanych.
- Badania na szczurach: zbadanie wpływu badanych związków na neurotransmisję korową i zachowanie szczurów.

Recenzowana rozprawa, napisana w języku angielskim, ma typową konstrukcję. Dysertacja liczy 111 stron i składa się ze spisu treści oraz kilku części prezentujących tło teoretyczne badania, cele pracy, metodologię badania, uzyskane wyniki oraz dyskusję wyników. Praca zawiera także streszczenia rozprawy w języku polskim i języku angielskim.

Bibliografia jest obszerna i składa się z odpowiednio dobranych i prawidłowo zapisanych 199 pozycji, prezentujących wyniki współczesnych badań.

W pierwszej części pracy Autorka przedstawiła podstawy teoretyczne przeprowadzonych przez siebie badań. Przedstawiła czym jest depresja, scharakteryzowała farmakologię depresji opartą na monoaminach, cholinergiczny komponent depresji oraz rolę układu glutaminianergicznego w depresji.

W kolejnych części pracy doktorantka przedstawiła w sposób jasny, klarowny i poprawny cel pracy.

Następny rozdział opisuje zastosowane materiały i metody.

Do badania wykorzystano samce myszy C57BL/6J (w wieku 6–7 tygodni i o masie ciała 23–25 g) oraz samce szczurów Sprague-Dawley (o masie ciała 250–350 g), pozyskane z Charles River Laboratories (Niemcy), które trzymano pojedynczo w klatkach, zapewniając im pokarm i wodę z kranu ad libitum. Zwierzęta trzymano w standardowych warunkach laboratoryjnych, zapewniających odpowiednie oświetlenie (12- godzinny cykl światło/ciemność), wilgotność ($55 \pm 10\%$) i temperaturę ($22 \pm 2^\circ\text{C}$). Każda grupa eksperymentalna składała się z sześciu do dziesięciu zwierząt, a żadne zwierzę nie było wykorzystywane więcej niż jeden raz.



Eksperymenty behawioralne przeprowadzono w specjalnej sali testowej w okresie światła (między 8:00 a 15:00) cyklu światło/ciemność. Wszystkie eksperymenty przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Komisji ds. Opieki nad Zwierzętami i Wykorzystania Zwierząt w Badaniach Naukowych Narodowego Instytutu Zdrowia i zostały one zatwierdzone przez Drugą Lokalną Komisję Etyczną w Krakowie.

W badaniu zastosowano hydrobromek skopolaminy i sól disodowa NBQX (Tocris Cookson Ltd., Bristol, Wielka Brytania), które zostały rozpuszczone w 0,9% NaCl, natomiast VU6001966, ML289 i ANA-12 (Tocris Cookson Ltd., Bristol, Wielka Brytania) zostały przygotowane w 0,5% metylocelulozie z dodatkiem 2% DMSO. Grupy zwierząt kontrolnych zostały wybrane losowo, a otrzymały równe objętości 0,9% NaCl. Badane związki zostały przygotowane bezpośrednio przed podaniem i podane dootrzewnowo (IP) w stałej objętości 10 ml/kg dla myszy i 2 ml/kg dla szczurów. Dawki i harmonogramy leczenia zostały wybrane na podstawie literatury i wcześniejszych badań.

Aby ocenić przeciwdepresyjne działanie testowanej kombinacji substancji, myszy poddano modelowi nieprzewidywalnego, przewlekłego i łagodnego stresu (Unpredictable Chronic Mild Stress, UCMS), będącemu uznanym modelem depresji opartym na chronicznym stresie. Model ten pozwala na ocenę parametrów odzwierciedlających kluczowe objawy depresji oraz odróżnienie klasycznych leków przeciwdepresyjnych od substancji o szybkim działaniu. Do analizowanych parametrów behawioralnych należały: skrócony czas pielęgnacji w teście pielęgnacyjnym (Splash Test), interpretowany jako przejaw apatii, zmniejszona preferencja spożycia sacharozy w teście preferencji sacharozy (Sucrose Preference Test, SPT), będąca wskaźnikiem anhedonii, oraz wydłużony czas bezruchu w teście zawieszenia za ogon (Tail Suspension Test, TST) i w 6 teście wymuszonego pływania (Forced Swim Test, FST), odzwierciedlający behawioralny odpowiednik bezradności. Aby zbadać mechanizmy leżące u podstaw zaobserwowanych efektów, użyto antagonistów receptorów AMPA (NBQX) oraz TrkB (ANA-12), w celu określenia ich roli w działaniu podobnym do przeciwdepresyjnego badanych związków. Dodatkowo zbadano rolę szlaków sygnalizacyjnych mTOR oraz BDNF/TrkB poprzez określenie poziomów wybranych białek za pomocą techniki Western Blot. Aby ocenić ryzyko potencjalnych działań niepożądanych badanych związków,



przeprowadzono test aktywności lokomotorycznej w celu oceny ogólnej aktywności, a także test lokalizacji obiektu (Object Location Test, OLT) i test rozpoznawania nowego obiektu (Novel Object Recognition Test, NORT) w celu oceny ich wpływu na pamięć. Ponadto, za pomocą techniki mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów zbadano wpływ badanych związków na zewnątrzkomórkowy poziom kluczowych neuroprzekaźników, takich jak serotonina, dopamina, glutaminian i GABA, w korze przedczołowej (FCX) szczura.

Kolejne rozdziały zawierają wyniki badań, dyskusję oraz wnioski.

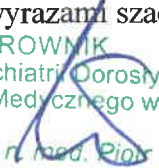
Wyniki badań mgr Yany Babii potwierdzają tezę, że wzmocnienie działania skopolaminy za pomocą mGlu2 NAM VU6001966 nie tylko zwiększa jej skuteczność przeciwdepresyjną, ale może również zmniejszyć ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków ubocznych związanych z funkcjami poznawczymi. Strategia ta może mieć istotne znaczenie kliniczne, ponieważ pozwala na stosowanie mniejszych dawek terapeutycznych skopolaminy przy jednoczesnym zachowaniu funkcji poznawczych.

Przedłożona rozprawa doktorska zasługuje na jednoznacznie pozytywną ocenę. Autorka zaprezentowała w niej wysoki poziom merytoryczny, świadczący zarówno o dogłębnej znajomości zagadnień teoretycznych, jak i o umiejętności prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Rozprawa w sposób wyczerpujący przedstawia aktualny stan wiedzy w zakresie omawianej problematyki. Zakres omówionej literatury, a także trafne i krytyczne wnioski, potwierdzają bardzo dobrą orientację w obszarze tematycznym rozprawy. Praca w pełni potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Autorka poprawnie zaplanowała strukturę badań, dobrała adekwatne metody badawcze oraz przeprowadziła analizę wyników z dużą starannością i dbałością o ich wiarygodność. Całość świadczy o wysokim stopniu samodzielności oraz dojrzałości badawczej. Dodatkowo rozprawa wnosi wartościowy i oryginalny wkład w rozwiązanie postawionego problemu naukowego. Przedstawione wyniki oraz zaproponowane w pracy podejście badawcze stanowią nowatorskie ujęcie analizowanego zagadnienia, wykraczając poza dotychczasowy stan wiedzy. Świadczy to o dużym potencjale naukowym pracy.



Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane tego typu pracom, a jej poziom merytoryczny, oryginalność oraz wartość naukowa w pełni uzasadniają dopuszczenie mgr Yany Babii do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Yany Babii spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.) i wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Yany Babii do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowia, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Z wyrazami szacunku,
KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. zw. dr hab. n. med. Piotr Gałecki
specjalista psychiatra, specjalista seksuolog
5192357



