

Prof. dr hab. med. Grzegorz Kopec

Ośrodek Chorób Krążenia Płucnego

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Kraków 29.04.2021 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farm. Katarzyny Szuki**

**pt. „Zastosowanie modeli zwierzęcych w poszukiwaniu substancji o potencjalnym działaniu terapeutycznym w nadciśnieniu płucnym. Ilościowa analiza meta-danych z badań przedklinicznych”**

Pani mgr farm. Katarzyna Szuka pod opieką swojego promotora pani dr hab. n. farm. Magdaleny Jasińskiej - Stroschein prowadzi badania nad przydatnością różnych modeli zwierzęcych w ocenie właściwości terapeutycznych cząstek o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym w nadciśnieniu płucnym. W ten sposób kontynuuje wieloletnią tradycję swojej promotor oraz uznanego ośrodka eksperckiego w badaniach nad farmakologią nadciśnienia płucnego. Poruszane problemy zasługują na uwagę zarówno z punktu widzenia klinicznego jak i naukowego. Wynika to z następujących faktów. Po pierwsze, tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną. Po drugie zachorowanie na tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z dużym ryzykiem zgonu. Po trzecie badania doktorantki

wpisują się w nowoczesny trend poszukiwania nowych mechanizmów tej choroby oraz cząstek oddziałujących na słabo poznane dotąd szlaki patofizjologiczne.

Rozprawa doktorska jest monografią jednak wyniki swoich badań doktorantka opisała także w renomowanych czasopismach w tym w *Pharmacological Research* (IF 4,897), *Vascular Pharmacology* (IF 3,330). Na rozprawę składają się następujące rozdziały: Wykaz publikacji związanych z rozprawą doktorską, Spis treści, Wykaz skrótów, Wstęp i cele pracy, Część teoretyczna, Część doświadczalna, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wykaz rycin, Wykaz tabel, Bibliografia (209 pozycji), Streszczenie w języku polskim i angielskim, Załącznik 1 stanowiący wykaz zakwalifikowanych do badania publikacji oraz Załącznik 2 przedstawiający szczegółową charakterystykę zakwalifikowanych artykułów. Cała monografia liczy 186 stron, 22 ryciny i 8 tabel.

Na wstępie autorka przedstawia definicję, epidemiologię i klasyfikację nadciśnienia płucnego posługując się najnowszym piśmiennictwem polskim i międzynarodowym. Następnie omawia szczegółowo patomechanizm tętniczego nadciśnienia płucnego, oraz znane szlaki patofizjologiczne w tym szlak endoteliny, prostacykliny, tlenku azotu co do których możliwe jest obecnie oddziaływanie terapeutyczne. Autorka omawia aktualne standardy farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego a także, co szczególnie interesujące, kierunki poszukiwań nowych możliwości terapeutycznych w zakres których wchodzi układ renina-angiotensyna-aldosteron, kinaza tyrozynowa, szlak sygnałowy ROS/RNS, stan zapalny, kinaza RhoA/ROCK, układ serotoninergetyczny, receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów typu gamma, przekazywność beta adrenergiczna, modulacja czynności mitochondriów, mechanizmy epigenetyczne. Kolejnym szeroko omawianym tematem są modele zwierzęce tętniczego nadciśnienia płucnego w tym najczęściej używane: model ekspozycji na hipoksję i model monokrotalinowy. W części doświadczalnej autorka starannie ilustruje metodykę wyszukiwania artykułów, przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia

artykułów do analizy a także oceniane parametry. Autorka omawia też zaawansowane modele statystyczne, którymi posługuje się w pracy.

Autorka prawidłowo formułuje cele pracy, które obejmują ocenę wpływu składowych wybranych modeli zwierzęcych nadciśnienia płucnego na stopień rozwoju i ciężkość schorzenia oraz efektywności związków testowanych na wybranych modelach zwierzęcych nadciśnienia płucnego.

Autorka wykazała że spośród analizowanych cech modeli nadciśnienia płucnego największy wpływ na pogorszenie parametrów hemodynamicznych i zmian przerostowych miały rodzaj indukcji oraz czas wywołania nadciśnienia płucnego. Modele klasyczne miały mniejszy potencjał wywoływania schorzenia niż modele alternatywne. Z kolei czas trwania indukcji nadciśnienia płucnego korelował z jego ciężkością. Mniejszy wpływ na ciężkość choroby miały dawka induktora oraz gatunek zwierząt doświadczalnych. Wykazano też wpływ substancji anestetycznych na wyniki indukcji nadciśnienia płucnego. Spośród ocenianych przez doktorantkę substancji hamujących rozwój nadciśnienia płucnego największą efektywność w odniesieniu do poprawy zmian hemodynamicznych i przerostowych wykazały: iptakalim z grupy aktywatorów potasowych ATP zależnych, fasudil – inhibitor szlaku Rho/ROCK, XNT i NSC-354317 – nowe aktywatory ACE2 oraz związki o działaniu przeciwzapalnym – nienasycone kwasy tłuszczowe n-3 i inhibitory NF-kappa B.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorka prawidłowo wysuwa następujące wnioski weryfikując założone hipotezy badawcze:

1. Modele zwierzęce nadciśnienia płucnego są zróżnicowane pod względem cech składowych: metody wywołania schorzenia – rodzaju, dawki i sposobu podania czynnika indukującego, czasu wywołania nadciśnienia płucnego, gatunku zwierząt doświadczalnych

2. Rozwój nadciśnienia płucnego determinują składowe modeli zwierzęcych nadciśnienia płucnego: rodzaj i dawka czynnika indukującego schorzenie, czas trwania indukcji, gatunek zwierząt doświadczalnych
3. Metody klasyczne w porównaniu do ich modyfikacji – metod alternatywnych, wywołują słabszą odpowiedź, wyrażoną pogorszeniem zmian hemodynamicznych i przerostowych na działanie czynnika indukującego nadciśnienie płucne
4. Wielkość dawki monokrotaliny w mniejszym stopniu determinuje rozwój schorzenia
5. Wydłużenie czasu trwania indukcji nadciśnienia płucnego wpływa na pogorszenie ocenianych parametrów hemodynamicznych i przerostowych, z wyjątkiem metody opartej na ekspozycji na przewlekłe niedotlenienie, dla której wpływ ten może być mniej znaczący
6. Gatunek zwierząt doświadczalnych w mniejszym stopniu determinuje rozwój nadciśnienia płucnego. Ekspozycja na przewlekłe niedotlenienie wywołuje słabszą odpowiedź u myszy niż u szczurów
7. Rodzaj zastosowanego środka znieczulającego podczas badań hemodynamicznych może wpływać na wartość mierzonych parametrów
8. Ocena efektywności leków/substancji zależy od miary efektu: średnicy średnich wartości bądź ilorazu różnic średnich wartości zastosowanej do ilościowej syntezy wyników
9. Przyjęcie ilorazu różnic średnich wartości za miarę efektu – skuteczności testowanych związków pozwala na zmniejszenie błędu publikacji i niejednorodności badań włączonych do dalszych analiz ilościowych

10. Efektywność testowanych związków może zależeć od zastosowanego schematu badawczego (prewencyjny lub terapeutyczny)

11. Spośród związków należących do dziesięciu najliczniej przebadanych grup terapeutycznych/farmakologicznych największą efektywnością odznaczały się iptakalim z grupy aktywatorów potasowych ATP zależnych, fasudil – inhibitor szlaku Rho/ROCK, XNT i NSC-354317 – nowe aktywatory ACE2 oraz związki o działaniu przeciwzapalnym – nienasycone kwasy tłuszczowe n-3 i inhibitory NF-kappa B. Związki te stanowią propozycję kandydatów do dalszych prób klinicznych.

Wnioski są one przedstawiono prawidłowo i odpowiadają na przedstawione przez doktorantkę cele pracy.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu naukowego, a jej wyniki i wnioski są wiarygodne i mają zastosowanie praktyczne. Nie znajduję też istotnych nieprawidłowości w rozprawie. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Katarzyny Sztuki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Proponuję aby praca została wyróżniona z uwagi na nowatorski charakter pracy a także publikację wyników w czasopismach o wysokim wskaźniku cytowań.

Jednocześnie korzystając z dużej wiedzy i doświadczenia badawczego Doktorantki chciałbym prosić o odpowiedź na pytanie: jaką pozycję z punktu widzenia prac prowadzonych przez autorkę nad modelami zwierzęcymi mają takie obecnie intensywnie badane leki jak sotratercept lub imatinib w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.



KIEROWNIK  
Ośrodka Chorób Krążenia Płucnego  
Klinika Chorób Serca i Naczyń  
Instytut Kardiologii UJ CM

*Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec*