



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 10 lipca 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Skubiszewskiej (z d. Kowalskiej)  
pt. „Badania wybranych związków o potencjalnym działaniu farmakologicznym w  
zaburzeniach funkcjonowania układu nerwowego”

Promotor: dr hab. n. farm. Alicja Nowaczyk, prof. UMK

Promotor pomocniczy: dr n. farm. Łukasz Fijałkowski

Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja  
Kopernika w Toruniu

Leki stosowane w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (oun) to grupa heterogennych, nie w pełni poznanych substancji, których mechanizmy działania są przedmiotem intensywnych badań. Pozwala to nie tylko na nowe spojrzenie na możliwości ich wykorzystania w kolejnych jednostkach chorobowych, ale także pozwala lepiej określić ich profil bezpieczeństwa i zidentyfikowanie ewentualnych kolejnych zagrożeń związanych z farmakoterapią. Należy zauważyć, że w chwili rejestracji produktów leczniczych w większości przypadków nie jesteśmy w stanie w pełni określić niebezpieczeństw wynikających z ich stosowania, szczególnie tych odległych i/lub bardzo rzadko występujących. Kluczowe jest zatem prowadzenie obserwacji porejestracyjnych w ramach tzw. pharmacovigilance uzupełnione badaniami podstawowymi. W związku z powyższym wybór tematu oraz badania zaplanowane i przeprowadzone przez Doktorantkę mają swoje uzasadnienie, wpisują się w trend prac poszukujących mechanizmów działania znanych już substancji, które mogą znaleźć nowe zastosowania lub dla których możemy określić nowe,

wcześniej nieznane zagrożenia. Może mieć to znaczenie np. dla podejmowania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Choroby one zarówno te uznawane za neurologiczne, jak i psychiczne stanowią wyzwanie dla współczesnej medycyny. Biorąc pod uwagę fakt, że spośród nich padaczka występuje u około 1% populacji, a depresja prawie 4% to zainteresowanie Doktorantki lekiem przeciwpadaczkowym – tiagabiną i przeciwdepresyjnym – paroksetyną można uznać za w pełni zrozumiałe.

Dwie prace z serii przedstawione przez Doktorantkę dotyczą badań nad ryzykiem kardiotoxyczności. W pierwszej dokonano przeglądu kanałów, które mogą być odpowiedzialne za takie ryzyko oraz metod *in silico* używanych do jego oceny. Stanowi to podstawę i wstęp do kolejnej publikacji, w której Autorka wykorzystwała procedurę dokowania w ocenie potencjalnej kardiotoxyczności tiagabiny. Badania wykazały, że nawet duże dawki leku nie mają wpływu na kanał sodowy i potasowy, nie zmieniają zatem znacząco zapisu EKG. Autorka słusznie uznała, że konieczne są zatem badania mające na celu wyjaśnienie przyczyn tachykardii u chorych leczonych tiagabiną. Krytycznie wskazała także, że model farmakologiczny być może wymaga ulepszenia ze względu na znaczące różnice pomiędzy miocytami serca gryzoni i ludzi.

Drugi element opracowania to prace poświęcone paroksetynie. W pierwszej z nich omówiono mechanizmy działania paroksetyny. Doktorantka wykazała się w tej publikacji krytycyzmem, umiejętnością dokonywania szerokiego przeglądu literaturowego, wskazywania nieoczywistych dróg poszukiwania celów terapeutycznych w trudnym tematycznie obszarze. Praca eksperymentalna wykonana przez Doktorantkę dotyczy badania neurogenego mechanizmu działania paroksetyny, które przeprowadzono dwukierunkowo. Wykorzystano techniki obliczeniowe, a następnie farmakologiczne, które potwierdziły wyniki uzyskane przy pomocy technik obliczeniowych.

Jak wskazałam powyżej przedstawiona do recenzji rozprawa jest opracowaniem 4 opublikowanych prac w czasopiśmie o znaczącym współczynniku oddziaływania (Impact factor – IF) oraz punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). 3 artykuły zostały opublikowane w czasopiśmie „International Journal of Molecular Sciences”, jedna w czasopiśmie „Molecules”. Sumaryczny IF czasopism, w których opublikowano prace będące podstawą do ubiegania o stopień dr. n. med. i n. o zdr., wskazane przez mgr Magdalenę Skubiszewską liczony dla roku każdej z publikacji wynosi 22,180, a liczba punktów MEiN 560. W tym miejscu nieśmiało zwracam uwagę, że Doktorantka stosuje wcześniejszą nazwę punktacji czyli odwołuje się do punktów MNiSW. We wszystkich

pracach Doktorantka – mgr Magdalena Skubiszewska jest pierwszą autorką, a oświadczenia współautorów zawarte w przedstawionej dokumentacji wskazują na jej wiodący udział w ich przygotowaniu i co ważne, zgodnie z tą dokumentacją, Doktorantka była jedynym wykonawcą eksperymentów w nich przedstawionych. Warto podkreślić, że wszystkie artykuły są nowe, czas ich publikacji to lata 2020-2021.

Opracowanie będące podstawą do ubiegania się przez mgr Magdalenę Skubiszewską o uzyskanie stopnia dr n. farm. liczy w sumie 182 stron. Na stronach 10-155 zawarto kopie publikacji będących przedmiotem rozprawy wraz z ich omówieniem i streszczeniami w języku polskim i angielskim. Dodatkowo w opracowaniu znalazły się: wykaz skrótów, informacja o finansowaniu badań, wykaz rycin i tabel, oświadczenia współautorów o udziale w publikacji, zaświadczenia o udziale w grantach, oświadczenie o zmianie nazwiska i informacja o dorobku naukowym. Informacja o zmianie nazwiska jest o tyle istotna, że w kopiach wszystkich publikacji figuruje panięskie nazwisko Doktorantki. Tytuł rozprawy doktorskiej może być mylący. Brzmi on bowiem „Badania wybranych związków o potencjalnym działaniu farmakologicznym w zaburzeniach funkcjonowania układu nerwowego” podczas gdy badania doktorantki dotyczą substancji, które mają udowodnione działanie farmakologiczne i zostały zarejestrowane jako leki, takie jak tiagabina czy paroksetyna. Sugerowałabym raczej tytuł „Badania (nowych) mechanizmów farmakologicznych leków działających w ośrodkowym układzie nerwowym”. Wprowadzenie jest zaledwie krótkim zaanonsowaniem podstaw dla badań, których wyniki zostały później opublikowane i przedstawione w opracowaniu. Moim zdaniem rozdział „Cel pracy” przedstawiony na 3 stronach jest zbyt obszerny i zawiera elementy metodyki i wyników. Rozdział „Farmakologia bezpieczeństwa” jest de facto częścią wstępu, w którym Doktorantka szczegółowo omawia rozwój tego obszaru naukowego i organizacyjnego z odniesieniem do tła historycznego i przykładów leków, które zostały wycofane z rynku z powodów bezpieczeństwa. Jestem jednak przeciwna używaniu sformułowania „skutki uboczne” dla określenia działań niepożądanych. W potocznym języku rzeczywiście wymiennie wykorzystuje się te pojęcia, ale warto podkreślić, że jest to nieuprawnione. „Skutki uboczne” to pojęcie szersze i nie zawsze musi oznaczać działania niepożądane, do których odwołuje się Doktorantka w wyżej wymienionym rozdziale. Rozumiem, że zamienne wykorzystanie obu określeń mogło być podyktowane chęcią unikania powtórzeń, ale spowodowało drobną niepoprawność.

W rozprawie nie ma oddzielnego rozdziału „Materiał i metody”, który odnosiłby się zbiorczo do metodyki wykorzystanej we wszystkich przywołanych publikacjach Doktorantki, ale takie rozdziały znajdują się w pracach oryginalnych przedstawionych przez Doktorantkę.

Wnioski zamieszczone po przedstawieniu kopii publikacji i ich podsumowaniu odnoszą się do każdego z artykułów niezależnie i odpowiadają na cele zawarte w omówieniu. Piśmiennictwo obejmuje 107 wybranych pozycji, aktualnych i adekwatnych tematycznie.

W całym opracowaniu widać dążenie Doktorantki do jego starannego przygotowania. Autorka popełniła jednak drobne błędy edytorskie i merytoryczne, które nie dotyczą głównego aspektu naukowego rozprawy i nie wpływają na całość jej oceny, a zostają wskazane jedynie z obowiązku recenzenta. Można dyskutować o tym czy zamiast słowa „inhibicja” nie powinno stosować się „hamowanie”, „leki przeciwdepresyjne” zamiast „leki antydepresyjne” czy „padaczka” zamiast „epilepsja”. Moją wątpliwość budzi także brak odniesienia do anglojęzycznego oryginalnego rozwinięcia większości skrótów w wykazie skrótów, np. CNS (ang. Central Nervous System) – ośrodkowy układ nerwowy, EMA (ang. European Medicine Agency) – Europejska Agencja Leków czy FDA (ang. Food and Drug Administration) – Agencja ds. Żywności i Leków. W przypadku skrótu URPL (np. wykaz skrótów – str.7 – alfabetycznie nieprawidłowe miejsce, które powinno być na str. 9 oraz skrót na str.14) jego poprawne pełne rozwinięcie to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Jedynie w wersji skróconej dla wygody jest on określany mianem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych. Ponadto Doktorantka zamiennie stosuje skrót CNS i CSN (n. na str. 10, 12), co wynika prawdopodobnie z przeoczenia. Niezręczne jest sformułowanie „”pozwolenie na stosowanie” (str. 14), które powinno brzmieć „pozwolenie na obrót”, podobnie „faza post-marketingowa” to „faza porejestracyjna”. Podrozdział 3.2 Klasyfikacja celów molekularnych powinien brzmieć Klasyfikacja celów molekularnych. Forma „celi” to dopełniacz liczby pojedynczej słowa „cela”. Nie w pełni poprawne jest stwierdzenie na str. 90 – „włączana do leczenia poza wskazaniem terapeutycznym (off-label)”. Sugerowałabym używanie określenia „rozpoczynanie leczenia” zamiast „włączanie leczenia”, a „off-label” oznacza stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem choć terapeutycznie może być ono uzasadnione. Nawiasem mówiąc Doktorantka odwołuje się w tym miejscu do stosowania paroksetyny u dzieci i młodzieży powołując się na literaturę z 2003 r. Zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego paroksetyny nie należy jej stosować w leczeniu dzieci i młodzieży. W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie paroksetyny związane było ze zwiększeniem ryzyka zachowań samobójczych i wrogości. Ponadto w badaniach tych

nie wykazano odpowiedniej skuteczności paroksetyny w tej grupie wiekowej.

Czy Doktorantka może zatem umotywować swoje zdanie na ten temat zawarte w rozprawie?


Warto odnotować, że zbiór przesłanych do oceny dokumentów poza opracowaniem 4 artykułów będących podstawą do ubiegania się o stopień dr n. farm. zawiera także informację o innych publikacjach Autorki, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej, a których liczba jest warta podkreślenia (łącznie 7 artykułów oryginalnych i poglądowych - w 2 Doktorantka jest pierwszą autorką oraz 3 monografie). Ponadto Doktorantka prezentowała wyniki swoich badań na wielu międzynarodowych i krajowych konferencjach (łącznie wyszczególniono 41 referatów i posterów) oraz brała udział w licznych szkoleniach i kursach. Została wyróżniona za czynny udział w dyskusji naukowej podczas Konferencji Młodych Naukowców nt. Analizy zagadnienia, Analizy wyników – Wystąpienie Młodego Naukowca, która odbyła się w Krakowie w kwietniu 2020 r. Na uwagę zasługuje fakt, że całość przedstawionej w dokumentacji działalności naukowej mgr Magdaleny Skubiszewskiej jest bardzo spójna i związana z pracami, które stały się podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Mnogość efektów aktywności Doktorantki świadczy o stopniu jej zaangażowania w działalność naukową, a konsekwencja w wyborze interesujących ją tematów – o znaczącej dojrzałości naukowej Kandydatki, co nie jest częste na wczesnych etapach rozwoju naukowego i co warto docenić.

Zgodnie z załączoną dokumentacją prace, które prowadziła Doktorantka zostały wykonane w ramach 3 grantów (NCN, projekt IDUB oraz Wydziału Farmaceutycznego CM UMK).

Całość opracowania przygotowanego przez mgr Magdalenę Skubiszewską oceniam bardzo wysoko. Wszystkie krytyczne uwagi lub wątpliwości zostały wskazane jako element dyskusji i nie umniejszają w żaden sposób walorów naukowych rozprawy. Praca aż nadto spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami). Doktorantka udowodniła, że potrafi prawidłowo zaprojektować i przeprowadzić zaplanowane badania, a następnie wybrać najistotniejsze wyniki i opisać je nawiązując do wyników prac innych autorów krytycznie z nimi dyskutując.

Wobec powyższego rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy dopuszczenie mgr Magdaleny Skubiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę walory poznawcze prowadzonych przez Doktorantkę prac i opublikowanie ich wyników w recenzowanych czasopismach o istotnym wskaźniku oddziaływania wnoszę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej  
Centrum Badań Przedklinicznych CePT  
  
Prof. dr hab. med. Dagmara Mitrowska-Guzel