



UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Chemii Leków

85-089 Bydgoszcz, ul. Dr A. Jurasza 2

tel. (+48 52) 585-35-40; tel. (+48 52) 585-35-32; fax (+48 52) 585-35-29

e-mail: mmars@cm.umk.pl



Bydgoszcz, 9.06.2016 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Emilii Sokołowskiej

„Farmakologiczne badania zmodyfikowanych kationowo polimerów dekstranowych przywracających prawidłową krzepliwość krwi po podaniu heparyny niefrakcjonowanej szczurom i myszom”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Andrzeja Mogelnickiego, w Zakładzie Farmakodynamiki,
Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Mimo teoretycznych przesłanek i wprowadzenia w ostatnim czasie wielu nowych antykoagulantów nadal powszechnie stosowanym lekiem w zakrzepicy żylniej, zatorowości płucnej czy też efektywnej hemodializie jest heparyna. Główną zaletą terapii heparyną jest niska cena oraz łatwość neutralizacji jej działania, szczególnie w przypadku konieczności dłuższego stosowania. Duże krwotoki zagrażające życiu mogą być zneutralizowane poprzez podanie protaminy, która mimo faktu, iż jest rutynowo stosowana po zabiegach np. kardiochirurgicznych, może powodować znaczne działania niepożądane - w tym reakcje anafilaktyczne. Obecnie prowadzone są intensywne badania w celu opracowania nowych inhibitorów heparyn. Dlatego podjęty temat rozprawy doktorskiej Pani mgr Emilii Sokołowskiej dotyczący badań nad zmodyfikowanymi polimerami dekstranowymi neutralizującymi działanie heparyny jest niezwykle ważny i aktualny.

Przedstawiona do recenzji praca ma układ spójnego tematycznie zbioru publikacji co jest zgodne z art. 13 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz zmianie niektórych innych ustaw. Spójnie tematyczny zbiór składa się z dwóch artykułów o łącznej wartości współczynnika IF wynoszącym 6,394 opublikowanych w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej oraz jednego manuskryptu przyjętego do druku w czasopiśmie z Wykazu

B Czasopism Naukowych (MNiSW) o wartości 5 pkt. Doktorantka w 2 dwóch z nich jest główną autorką.

Rozprawa doktorska składa się z wyżej opisanych artykułów poprzedzonych krótkim wprowadzeniem oraz celem pracy. Cykl publikacji kończy pięciostronicowa dyskusja, streszczenie oraz życiorys i dorobek naukowy doktorantki.

Publikacja przez doktorantkę wyników badań w specjalistycznych czasopismach naukowych wykonanych w ramach rozprawy doktorskiej, świadczy o aktualnej tematyce naukowej oraz o fakcie, iż podjęty temat został dobrze przemyślany i realizowany zarówno przez doktorantkę jak i promotora. Znacznie ułatwia to pracę recenzentowi umożliwiając skupienie się na ocenie wpływu wyników na stan aktualnej wiedzy w tym zakresie. Na uwagę należy podkreślić fakt, iż przeprowadzone badania mają charakter interdyscyplinarny i były (oraz są) prowadzone wraz z zespołem Nanotechnologii i Biomateriałów Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Zaprojektowany przez ww. zespół - zmodyfikowany kationowo dekstran jest przedmiotem badań opisanych w pracy doktorskiej, mających na celu określić jego przydatność oraz bezpieczeństwo jako potencjalnego leku przywracającego prawidłową krzepliwość krwi po podaniu heparyny niefrakcjonowanej. W tym celu doktorantka wraz z zespołem zbadała zarówno *in vitro* jak i *in vivo* właściwości farmakologiczne zmodyfikowanych kationowo polimerów dekstranowych z użyciem zwierząt laboratoryjnych oraz modelu zakrzepicy tętniczej i żylniej. Oświadczenie przedstawione przez autorkę potwierdza akceptację badań przez Lokalną Komisję Etyczną do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach. W wyniku badań wyselekcjonowano najbardziej obiecujący związek o nazwie Dex40-GTMAC3 – charakteryzujący się podobnym efektem neutralizacji heparyny w porównaniu z protaminą, który podany *in vivo* nie wpływa na parametry krwi i układ krążenia. Charakteryzuje się również optymalnym profilem toksykokinetycznym a podczas badań toksyczności ostrej i histopatologicznych nie zaobserwowano odznak toksyczności narządowej. Wyniki badań zostały szczegółowo opisane w załączonych publikacjach.

Po zapoznaniu się z wynikami badań można wnioskować, iż wyselekcjonowany, zmodyfikowany polimer dekstranowy jest obiecującym kandydatem na lek jako skutecznie odwracający działanie antykoagulacyjne i przeciwzakrzepowe heparyny niefrakcjonowanej. Ponieważ opisany etap badań na zwierzętach laboratoryjnych ma charakter badań wstępnych, należałoby wykonać szereg badań przedklinicznych aby potwierdzić skuteczność i przewagę nad powszechnie stosowanymi lekami. Wyniki badań niosą ze sobą duży potencjał ale jednocześnie stawiają przed zespołem duże wyzwanie – być może badań przedklinicznych a w

przypadku sukcesu ich komercjalizację. Stąd moje pytanie – czy planuje się kontynuację badań i w jakim zakresie?

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie na zwrócenie uwagi na pewne nieścisłości, które można dostrzec w przedłożonej do recenzji pracy:

- w części opisowej rozprawy np., we wprowadzeniu znajdują się liczne skróty, z których część nie jest opisana np.: str 7, HIT. Załączenie opisu skrótów ułatwiłoby lekturę rozprawy doktorskiej

- należy podkreślić duży wysiłek zarówno doktorantki jak i promotora w proces publikacji w czasopismach naukowych wyników badań uzyskanych w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej. Jest to niewątpliwie dużym osiągnięciem. Jednak biorąc pod uwagę fakt, iż publikacje są pracą zbiorową, wskazane byłoby podanie indywidulowanego wkładu doktorantki co ułatwiłoby ocenę recenzentowi. Powyższa uwaga nie jest zarzutem a głosem w dyskusji, gdyż wg. mojej wiedzy nie ma jeszcze opracowanych wzorców rozpraw doktorskich opartych na publikacjach.

Przedłożoną do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Przedstawione w powyższej recenzji uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny co do rozprawy doktorskiej i jednocześnie stwierdzam, iż odpowiada ona wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani magister Emilii Sokołowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Wysoka ocena badań została potwierdzona publikacją części wyników w 3 czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 6,394$, gdzie również należy podkreślić, iż w 2-óch z nich doktorantka jest główną autorką. Wysoki poziom naukowy rozprawy doktorskiej jak również samej autorki potwierdza fakt, iż Pani mgr Emilia Sokołowska jest m. in. stypendystką projektu – programu wsparcia doktorantów UMB jak również jednym z głównych współwykonawców grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki oraz współautorów wniosku patentowego. W ramach realizacji pracy doktorskiej odbyła również staże w zagranicznych ośrodkach naukowych jak również brała czynny udział w konferencjach naukowych prezentując wyniki swoich badań, co świadczy o dużej aktywności naukowej doktorantki. Biorąc pod uwagę dużą wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej oraz z uwagi na przedstawioną tematykę, w kategoriach naukowych pracę oceniam bardzo

wysoko. Stąd wnioskuję również do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani magister Emilii Sokołowskiej.

KIEROWNIK
Katedry / Zakładu Chemii Leków

dr hab. Michał Marszał, prof. UMK