

## **OCENA**

### **Rozprawy doktorskiej Pana Sebastiana Makuch**

#### **pt. „Cukrowa pochodna cynkowej ftalocyjaniny jako innowacyjne narzędzie terapii fotodynamicznej łuszczycy”**

Łuszczycyca, to przewlekła choroba towarzysząca ludzkości od pradziejów, na którą nadal cierpi istotny odsetek populacji. Jest ona rezultatem nadmiernej proliferacji komórek skóry odpowiedzialnych za produkcję keratyny, keratynocytów.

Pomimo postępów w rozwoju terapii i istotnych postępów w łagodzeniu skutków rozwoju łuszczycy, pacjenci o najbardziej nasilonych symptomach choroby nadal potrzebują nowych leków. Jednym z podejść terapeutycznych do problemu łuszczycy jest próba zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT); terapii, która polega na indukcji produkcji reaktywnych form tlenu pod wpływem światła oraz specjalnych fotouczulaczy.

Zespół kierowany przez Pana profesora Piotra Ziótkowskiego od lat z sukcesami prowadzi badania w zakresie zastosowań PDT w różnych chorobach.

Jedną z najbardziej obiecujących grup fotouczulaczy są ftalocjaniny. Ich zastosowanie jest jednak ograniczone z powodu niskiej specyficzności tkankowej oraz rozpuszczalności.

Tak więc celem pracy Pana magistra Sebastiana Makuch było sprawdzenie, czy można zwiększyć specyficzność działania obiecujących fotouczulaczy – pochodnych ftalocyjaniny – poprzez modyfikację biologii keratynocytów.

Doktorant przetestował eksperymentalnie hipotezę, że cytokiny prozapalne, takie jak niektóre interleukiny oraz TNF- $\alpha$  wpływają na poziom transportera glukozy GLUT1 w keratynocytach, a to z kolei zwiększa specyficzność wchłaniania glikokoniugatów

cynkowej ftalocyjaniny. Doktorant przetestował także terapie opartą o powyższy mechanizm na mysim modelu łuszczycy.

Wyniki związane z powyższymi badaniami zostały opublikowane w kilku pracach, a do przygotowania rozprawy doktorskiej zostały wykorzystane cztery publikacje, w tym dwie przeglądowe, o prawdopodobnie największym udziale intelektualnym i eksperymentalnym Doktoranta.

Wszystkie prace Doktoranta wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z zakresu farmakologii i biochemii, w związku z tym podlegały rygorystycznej ocenie zarówno merytorycznej, jak i technicznej, co znakomicie ułatwia pracę recenzenta.

Wyniki uzyskane w owych publikacjach zostały klarownie podsumowane w Omówieniu Rozprawy Doktorskiej w punktach 3.4 oraz 3.5.

Doktorant przedstawił także wnioski płynące z badań (rozdział 3.6), a wynika z nich, że hipoteza badawcza została zweryfikowana pozytywnie, tzn. że:

- cytokiny (IL-6, IL-17, IL-23, IL36) oraz imikwimodem zwiększają poziom GLUT1 w keratynocytach HaCaT;
- zablokowanie funkcji transportowej GLUT1 hamuje transport koniugatów glukozy do komórek HaCaT,
- koniugat ftalocyjaniny (Glu-4-ZnPc-P) podany dożylnie prowadzi, po naświetlaniu, do obniżenia poziomu cytokin prozapalnych we krwi oraz poprawy kondycji skóry w mysim modelu łuszczycy wywoływanej imikwimodem.

Doktorant oszacował także potencjał terapeutyczny pochodnych ftalocyjaniny, z których najlepszymi właściwościami terapeutycznymi charakteryzowała się glukoza pochodna cynkowej ftalocyjaniny, jako że nie tylko wykazywała wyższą cytotoksyczność niż wolna cynkowa ftalocyjanina, ale także charakteryzowała się preferencyjną akumulacją w mitochondriach.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej pokazują, że w trakcie realizacji badań Doktorant opanował szereg technik biologii molekularnej oraz komórkowej, a także związanych z doświadczeniami in vivo oraz osiągnął poziom profesjonalny w planowaniu doświadczeń, ich precyzyjnym omówieniu oraz przedyskutowaniu w świetle istniejącej wiedzy naukowej.

Należy nadmienić, że Pan Sebastian Makuch poza realizacją badań związanych bezpośrednio, jak i mniej bezpośrednio, z realizacją tematu pracy doktorskiej uczestniczył w pracach zespołu kierowanego przez Pan Profesora Piotra Ziótkowskiego, a owocem owej pracy jest jego udział w około czterdziestu publikacjach naukowych.

Uważam więc, że badania przeprowadzone przez Doktoranta dostarczają bardzo ciekawych i cennych obserwacji i nie mam wątpliwości, że odkrycia dokonane przez niego wnoszą nie tylko istotną wiedzę podstawową, ale będą także związane z nowymi terapiami przeciwtuszcycowymi.

Na tej podstawie stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668) oraz stawiam wniosek o dopuszczenie Pana Sebastiana Mukuch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny z propozycją nagrodzenia rozprawy.

Wrocław, 22.10.2024

Prof. dr hab. Dariusz Rakus