



**Instytut Farmakologii
im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk**

*Prof. dr hab. Krzysztof Tokarski
Kierownik Zakładu Fizjologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków*

Kraków 01.04.2021

OCENA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Terejko pt.:

**“Wpływ wybranych mutacji w domenie zewnątrzkomórkowej na wiązanie
neuroprzekaźnika i bramkowanie rekombinowanego receptora GABA_A typu $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ ”**

ul. Smętna 12
31-343 Kraków

e-mail: ifpan@if-pan.krakow.pl
www.if-pan.krakow.pl

tel.: +48 12 662 32 20
+48 12 662 32 05
+48 12 662 32 49
fax: +48 12 637 45 00



Prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu możliwe jest dzięki procesom utrzymującym nasz organizm w homeostazie. Wszystkie komórki żywych organizmów mają zdolność zarówno do wysyłania, jak i odbierania informacji. Koordynacja ich funkcjonowania musi zachodzić sprawnie i szybko. W mózgu około 40% neuronów zawiera i wykorzystuje GABA jako neuroprzekaźnik. Moim zdaniem przekaźnictwo GABAergiczne jest jednym z najistotniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Zaburzenia działania układu GABAergicznego są znanym czynnikiem patofizjologii padaczki, licznych schorzeń afektywnych, choroby Huntingtona, Alzheimerera i schizofrenii. Właściwe funkcjonowanie przekaźnictwa GABAergicznego jest fundamentalnym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój i kontrolę funkcji układu nerwowego oraz plastyczność synaptyczną. Nerwice, depresja czy schorzenia afektywne to obecnie jedne z najczęściej występujących schorzeń psychiatrycznych. Ich skuteczne leczenie nie byłoby możliwe bez benzodiazepin, grupy leków oddziałującej na kompleks receptora GABA_A. Zsyntetyzowanie w 1957 roku, przez absolwenta Uniwersytetu Jagiellońskiego Leona Sternbacha, pierwszej benzodiazepiny - chlorodiazepoksydu było rewolucją umożliwiającą powrót do normalnego życia ogromnej rzeszy pacjentów cierpiących zarówno na schorzenia psychiatryczne, jak i epilepsję. Benzodiazepiny do lat 80tych ubiegłego wieku były jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu lęków, nerwic i schorzeń afektywnych. Niestety, mimo ogromnego dobrodziejstwa dla chorych, z czasem ujawniły się problemy związane z zaobserwowanym wzrostem tolerancji oraz uzależnieniem od benzodiazepin, a tym samym ich konsumpcją nieuzasadnioną względami medycznymi. Do tej pory jednakże, mimo pojawienia się leków przeciwdepresyjnych o działaniu przeciwlękowym oraz niebezpieczeństwa wystąpienia uzależnienia, benzodiazepiny są jednymi z najczęściej stosowanych leków w leczeniu nerwic, bezsenności, depresji i padaczki. Obecnie prowadzone są intensywne prace badawcze mające na celu znalezienie substancji modulujących hamowanie GABAergiczne, nie powodujących jednocześnie tolerancji oraz uzależnienia w czasie długotrwałego leczenia. W tym celu niezbędne jest poznanie mechanizmów modulatorowego działania benzodiazepin i poszerzenie wiedzy na temat aktywacji receptora GABA_A w kontekście relacji pomiędzy jego strukturą i funkcją.



Biorąc pod uwagę powyższe, wybór celu pracy, czyli ocena wpływu mutacji w domenie zewnątrzkomórkowej na wiązanie neuroprzekaźnika i bramkowanie rekombinowanego receptora GABA_A jest jak najbardziej aktualny i uzasadniony.

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim, bardzo przejrzysty napisany wstęp, jasno i z uzasadnieniem przedstawiony cel badawczy, dokładnie opisane metody, oraz trzy opublikowane prace badawcze zawierające wyniki eksperymentów przeprowadzonych w ramach powyższej pracy doktorskiej. Należy zaznaczyć, że w dwóch publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem, co wyraźnie wskazuje na jej wysokie zaangażowanie w przeprowadzony cykl badawczy. Wszystkie trzy publikacje posiadają bardzo wysoki współczynnik oddziaływania, co w rezultacie daje Pani mgr Terejko imponujący sumaryczny współczynnik oddziaływania 13.291. Ocena rozprawy jest zatem w zasadzie oceną publikacji na nią się składających. Pragnę podkreślić, że bardzo wysoka pozycja czasopism w których zostały opublikowane prace badawcze doktorantki oraz sama jakość prac, w których Pani Katarzyna Terejko jest pierwszym lub współautorem, jest najlepszą recenzją jej pracy doktorskiej. Publikacja uzyskanych przez Panią Katarzynę wyników w czasopiśmie *Frontiers in Cellular Neuroscience, Neuropharmacology* oraz *Biochemical Pharmacology* jest bezdyskusyjnym potwierdzeniem ogromnej wartości naukowej wykonanych badań, popartym przecież opinią recenzentów ww. czasopism, niezależnych, wysokiej klasy fachowców.

Nie chcąc powtarzać informacji zawartych w rozprawie (które zapewne doktorantka przedstawi w czasie obrony) moja recenzja skupi się tylko na najważniejszych pozytywnych oraz negatywnych aspektach tej rozprawy.

Wszelkie informacje potrzebne do wdrożenia się w temat badań zawarte są w, jak już wspominałem, znakomicie napisanym wstępie. Wiedza przekazana jest w sposób jasny i co ważne konkretny, bez zbędnego "wodolejstwa", a jednocześnie bez niejasności czy skrótów myślowych.

Również założenia i cel naukowy postawiony przez Panią mgr Katarzynę Terejko są sformułowane w logiczny sposób. Cel pracy i wybór zadań badawczych został jasno i zwięzłe przedstawiony oraz bardzo dobrze uzasadniony. Pani Katarzyna w kompetentny sposób uzasadniła zarówno stosowaną metodologię, jak i rodzaj planowanych badań.



Wykonanie doświadczeń, opracowanie wyników oraz dołączenie szerokiej gamy załączników nie budzi zastrzeżeń i wskazuje na bardzo dobre przygotowanie (zarówno praktyczne, jak i teoretyczne) i duży wkład pracy doktorantki. Z dużym zadowoleniem zauważyłem że Pani mgr Terejko w swoim cyklu badawczym, oprócz bardzo dobrej wiedzy z biologii, wykazała się także imponującą znajomością fizyki i matematyki, dziedzin wręcz niezbędnych w elektrofizjologii, a w szczególności w modelowaniu aktywności kanałów jonowych. Zresztą nie spodziewałem się niczego innego w pracach doktorantki Profesora Jerzego Mozrzymsa, jednego z najlepszych znanych mi elektrofizjologów, którego doskonałe prace były bardzo często inspiracją prowadzonych przeze mnie badań.

Pracę doktorską Pani mgr Terejko zamyka zwięzłe podsumowanie przedstawionych w publikacjach wyników wraz z oceną ich znaczenia dla postawionej hipotezy badawczej. Ten tekst jest również napisany w jasny i zrozumiały sposób, wykazujący bardzo dobrą znajomość przez doktorantkę podjętego tematu badawczego.

Reasumując chciałbym wyraźnie podkreślić, że cykl doświadczeń wykonany w ramach pracy doktorskiej przez Panią mgr Terejko stanowi solidną i przekonującą, bardzo dobrze zdefiniowaną, wykonaną i omówioną pracę doświadczalną. Jest udaną próbą określenia powiązania roli niektórych, poszczególnych elementów receptora GABA_A w całościowym funkcjonowaniu tego fascynującego receptora.

W nawiązaniu do otrzymanych wyników chciałbym otrzymać komentarz doktorantki (w czasie obrony) na temat możliwych implikacji klinicznych uzyskanych wyników, np. w poszukiwaniu leków przeciwlękowych, nie wywołujących wzrostu tolerancji.



Biorąc pod uwagę wartość poznawczą pracy, jej oryginalność oraz potencjalne implikacje kliniczne uważam, że oceniana przeze mnie rozprawa zatytułowana "Wpływ wybranych mutacji w domenie zewnątrzkomórkowej na wiązanie neuroprzekaźnika i bramkowanie rekombinowanego receptora GABA_A typu $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ " spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), wymagane dla pracy doktorskiej i przedstawiam Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie mgr Katarzyny Terejko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Chciałem zaznaczyć, że w ocenianej rozprawie doktorskiej Pani Katarzyny Terejko nie znalazłem żadnych aspektów negatywnych. Uważam pracę doktorską mgr Katarzyny Terejko za pracę wybitną. Z całym przekonaniem sugeruję Wysokiej Radzie uznanie rozprawy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Terejko za wyróżniającą się.

**INSTYTUT FARMAKOLOGII
IM. JERZEGO MAJA
Polskiej Akademii Nauk**
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków
tel.: 12 662 32 20, fax: 12 637 45 00
Regon: 000325943, NIP: 675-000-18-28

**Kierownik
Zakładu Fizjologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk**

Prof. dr hab. Krzysztof Tokarski