

Łódź, dn. 13 lipca 2022 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marka Zubrzyckiego**  
**„UDZIAŁ ENDOGENNYCH UKŁADÓW OPIOIDOWEGO I KANABINOIDOWEGO**  
**W MODULACJI BÓLU USTNO-TWARZOWEGO”**

Praca doktorska lek. Marka Zubrzyckiego została wykonana w Katedrze Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Mariusza Stasiołka. Celem pracy było zgłębienie mechanizmów odpowiedzialnych za patofizjologię bólu ustno-twarzowego w kontekście możliwego zaangażowania endokannabinoidów i endoopioidów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę cyklu publikacji, na który składają się 1 praca przeglądowa oraz 2 prace oryginalne. Prace zostały przygotowane w języku angielskim i ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym wydawnictwa Instytutu Fizjologii Czeskiej Akademii Nauk (praca przeglądowa) oraz MDPI (prace oryginalne). We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Cykl publikacji stanowiących podstawę rozprawy został poprzedzony autoreferatem podzielonym na następujące rozdziały: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja oraz Wnioski. Autoreferatowi towarzyszy Streszczenie w języku polskim i w języku angielskim oraz Bibliografia. Do rozprawy nie włączono Oświadczeń współautorów opublikowanych prac.

We Wstępie Doktorant podaje definicję bólu, w tym bólu ustno-twarzowego, prezentuje dane epidemiologiczne oraz podejmuje problematykę jego terapii. Omawia również anatomię, fizjologię i farmakologię układów endokannabinoidowego i opioidowego oraz przytacza hipotezę o ich możliwym zaangażowaniu w przekazywanie sygnałów bólu ustno-twarzowego. Ponadto, omawia organizację neuronalną łuku odruchowego odruchu trójdzielno-podjęzykowego, który jest istotny dla modelu zwierzęcego, z udziałem którego zrealizowano badania. W opinii Recenzenta w tej części rozprawy niezwykle interesujący jest rozdział o endogennym układzie kanabinoidowym. Doktorant jednocześnie zwięźle, ale przy tym wyczerpująco rozwija temat.

W omawianym rozdziale Doktorant nie ustrzegł się paru drobnych błędów. W Wykazie Używanych Skrótów błędnie rozwinął skrót URB597. Ponadto, w opisie układu endokannabinoidowego wprowadził określenie „mediatory”, które jest dość niezręczne w kontekście ligandów receptorów kanabinoidowych. W podrozdziale „Receptory kanabinoidowe i ich rozmieszczenie w OUN” Doktorant błędnie rozwinął skrót TRPV1, w dodatku w opozycji do rozwinięcia przedstawionego w Wykazie Używanych Skrótów. Ponadto, Adenozyna A3 nie jest nazwą właściwą dla receptora. Należałoby również uniknąć powtórzenia fragmentu tekstu w podrozdziale „Synergizm kanabinoidów i opioidów”.

Cele rozprawy zakładały m.in. ocenę wpływu stymulacji miazgi zębów oraz podawanego ośrodkowo i obwodowo inhibitora URB597 na ekspresję i uwalnianie endokannabinoidów i neuroprzekaźników w OUN, a także analizę korelacji między uwalnianiem endokannabinoidów do płynu mózgowo-rdzeniowego podczas indukcji odruchu trójdzielno-podjęzykowego, a ekspresją wybranych białek strukturalnie i funkcjonalnie kwalifikowanych do układu endokannabinoidowego. Cele rozprawy sformułowano zwięźle i logicznie. Niemniej jednak, ponieważ publikacja wyników badań nie precyzuje tej kwestii, chciałbym poznać genezę wyboru konkretnych neuroprzekaźników, dla których wykonano oznaczenia.

W rozdziałach Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja oraz Wnioski Doktorant nakreślił schemat przebiegu prac eksperymentalnych oraz zaprezentował najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań. W pierwszej serii eksperymentów Doktorant zbadał parametry bólu po podaniu dokomorowym i dootrzewnowym inhibitora URB597, a następnie oznaczył poziom endokannabinoidów i wybranych neuroprzekaźników w strukturach mózgu, a także ekspresję „klasycznych” receptorów kanabinoidowych i receptora MOR. W drugiej serii eksperymentów Doktorant oznaczył parametry bólu po podaniu dootrzewnowym inhibitora URB597, a następnie poziom endokannabinoidów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ekspresję „klasycznych” receptorów kanabinoidowych w strukturach mózgu.

W opinii Recenzenta najbardziej istotnym wnioskiem płynącym z rozprawy jest wytypowanie URB597 (oraz podobnie działających związków) jako potencjalnych terapeutyków mogących znaleźć zastosowanie w łagodzeniu objawów bólu ustno-twarzowego. Co ważne, Doktorant zdefiniował wybrane mechanizmy przeciwbólowego działania URB597



w tym kontekście. Doktorant stworzył również podstawy do stwierdzenia współudziału endokannabinoidów i opioidów w przewodzeniu bólu ustno-twarzowego.

Z obowiązku recenzenckiego chciałbym wskazać drobne błędy i niedociągnięcia zauważone w omawianych rozdziałach rozprawy. Schematy procedur doświadczalnych są mało czytelne i nie w pełni pokrywają się z treścią publikacji. W Dyskusji nie doprecyzowano o jakie obawy dotyczące bezpieczeństwa terapii bólu ustno-twarzowego opioidami i endokannabinoidami, ograniczające ich zastosowanie kliniczne, chodzi. Ponadto, ciekawym uzupełnieniem doświadczeń byłoby oznaczenie poziomu endogennych opioidów i / lub oznaczenie poziomu endokannabinoidów po podaniu opioidów, co byłoby niezwykle istotne w świetle możliwej interakcji układu endokannabinoidowego i opioidowego, analizowanej w rozprawie.

Niezależnie od zauważonych drobnych błędów i nieścisłości, obserwacje dokonane w przebiegu rozprawy uważam za wartościowe. W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Marka Zubrzyckiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i składam Wysokiej Radzie Naukowej ICZMP wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy ze względu na szeroki warsztat metodologiczny, interesujący i bogaty zbiór wyników eksperymentalnych oraz fakt opublikowania ich w pismach recenzowanych o zasięgu międzynarodowym.

KIEROWNIK  
Zakładu Biochemii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna