



Gdańsk, 29.01.2019r.

Ocena

Rozprawy doktorskiej

*„Lokalizacja i kodowanie chemiczne neureguliny-1 w neuronach śródściennych jelita
cienkiego w modelu zwierzęcym”*

Autorstwa mgr farm. Łukasza Puchały

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest ambitną próbą wyjaśnienia roli neureguliny – 1 (NRG-1) w regulacji pracy przewodu pokarmowego. Autor pracy, korzystając z bardzo interesującego modelu doświadczalnego, podjął próbę określenia dystrybucji neuronów immunoreaktywnych wobec NRG-1 w poszczególnych odcinkach jelita cienkiego świni. Wybrany model, ze względu na duże podobieństwo funkcjonalno-fizjologiczne do przewodu pokarmowego człowieka może mieć duże znaczenie w przyszłości w badaniach schorzeń przewodu pokarmowego u ludzi. Neuregulina-1 to glikoproteina o masie cząsteczkowej 44kD opisana po raz pierwszy prawie 100 lat temu, ale jej rola w regulacji motoryki i pracy przewodu pokarmowego człowieka jest jeszcze słabo znana. Jest to najlepiej poznany czynnik wzrostu z rodziny neuregulin, aktywujący receptor EGFR, co daje podstawę do badań i hipotez na temat udziału tego związku w genezie nowotworów jelita grubego. Brak ekspresji NRG-1 z kolei zauważono u chorych z chorobą *Hirschsprunga*.



Pracę czyta się dobrze, ponieważ jest napisana zwięźle i konkretnie, a jednocześnie porusza istotne z punktu widzenia regulacji pracy przewodu pokarmowego zagadnienia i daje odpowiedź na założenia przedstawione w rozdziale o celach pracy.

Struktura przedstawionej mi do oceny pracy wygląda następująco: praca liczy 56 stron, składa się z 8 części (dodatkowo umieszczono streszczenia w języku polskim i angielskim, str. 5-7, oraz wykaz tabel, wykresów i rycin, str. 55-56), z czego wstęp został zawarty w 5 stronach, opis substancji biologicznie czynnych występujących w neuronach zwojowych jelitowego układu nerwowego zajmuje również 5 stron, jak i Materiały i metody- 5 stron, Wyniki przedstawiono na 10 stronach a Dyskusje na 7 stronach.

We wstępie autor w sposób zwięzły wprowadza czytelnika do sedna problemu, podając podstawowe informacje dotyczące budowę jelitowego układu nerwowego i klasyfikacje neuronów należących do tego układu. **Cel pracy** został precyzyjnie i jednoznacznie sformułowany jako oryginalne określenie dystrybucji NRG-1 w układzie nerwowym jelita świni ale i ko-lokalizacji z innymi neuroprzekaznikami (VIP, GAL, NOS).

Metodologia tutaj zastosowana zasługuje na szczególną uwagę. Badania przeprowadzono na jelitach otrzymanych z 5 młodych lochach rasy Pietrain-Dunoc. Badania zaplanowano bardzo precyzyjne, ze wszystkimi szczegółami. Opisano przebieg doświadczeń, badane związki i protokoły doświadczeń, zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną. Sposób zaplanowania i przeprowadzenia doświadczeń nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki pracy przedstawiono w postaci 6 tabel, 4 wykresów i 4 rycin. Wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, zrozumiały i logiczny. Na szczególną uwagę zasługuje wykazanie



zawartości poszczególnych neuromediatorów w 3 splotach (MP, OSP i ISP) i w 3 odcinkach jelita (dwunastnica, jelito czcze i jelito biodrowe).

W Dyskusji można zauważyć dojrzałość podejścia do podjętego tematu i bardzo dobre przygotowanie autora w problematyce poruszanej w rozprawie. Fakt, że rozdział poświęcony dyskusji jest dłuższy od wstępu świadczy o dobrym teoretycznym przygotowaniu autora pracy, tym bardziej, że dyskusja jest konkretna, omawia aktualny stan wiedzy na poruszany temat roli NRG-1 w przewodzie pokarmowym i umiejętnie konfrontuje wyniki tej pracy z publikacjami innych autorów. Piśmiennictwo (92 pozycji) jest dobrze dobrane i stosunkowo aktualne (15 pozycji z ostatnich 5 lat), jednak nie jest technicznie dobrze opracowane (tytuły prac dużymi literami, niejednolity styl podawania roku, woluminu i stron). Ponadto, z formalnego punktu widzenia, jest kilka drobnych błędów w pisowni.

Z merytorycznego punktu widzenia, brakuje mi poszerzenia badań o bezpośredni wpływ NRG-1 na motorykę jelit. Takie badania są prowadzone od dawna i dobrze znane na modelach mniejszych zwierząt (przykładowo, praca: *DeWinter Effect of adrenergic and nitrenergic blokade on experimental ileus in rats. Br J. Pharmacol 1997;120: 464-468*). Umożliwiło by to jednoznaczne określenie działania NRG-1 na mięśni gładkie przewodu pokarmowego zamiast hipotetycznego przypuszczenia autora, że ko-lokalizacja świadczy o podobnej roli i działaniu różnych neuromediatorów.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia podstawowe ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej) oraz art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach



KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII

80-204 Gdańsk, ul. Dębowa 23

sekretariat 058 349-18-12, pracownie 058 349-18-14 do 26;

fax 058 349-18-11

e-mail: farmakol@gumed.edu.pl.

Kierownik: *prof. dr hab. Ivan Kocić* tel. 058 349-18-10



naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i **wnioskuje**
do wysokiej Rady Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie

mgr farm Łukasza Puchały

do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia naukowego doktora.

KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII
Katedry i Zakładu Farmakologii

prof. dr hab. Ivan Kocić

Prof. dr hab. med. Ivan Kocić

Gdańsk, dnia 29.01.2019r.

Ivan Kocić

Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego