

INSTYTUT FARMAKOLOGII
Polskiej Akademii Nauk
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków
tel. (0-12) 637-4022, fax (0-12) 637-4500
(0-12) 662-3220

Dr hab. Krzysztof Tokarski

Kraków 18.07.2017

Zakład Fizjologii

Instytut Farmakologii

Polskiej Akademii Nauk

ul. Smętna 12

31-343 Kraków

OCENA

rozprawy doktorskiej Pana mgr Przemysław Tomasz Kaczora pt.:

**“Ocena wpływu metabolizmu komórkowego na transmisję GABAergiczną w
hodowli neuronów hipokampalnych szczura.”**

Prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu możliwe jest dzięki sprawnej komunikacji międzykomórkowej. Wszystkie komórki żywych organizmów mają zdolność zarówno do wysyłania jak i odbierania informacji. W mózgu około 40% neuronów zawiera i wykorzystuje GABA jako neuroprzekaźnik. Przekaznictwo GABAergiczne pełni istotną rolę w regulacji aktywności układu glutaminianergicznego. Zaburzenia współdziałania układu GABAergicznego oraz glutaminianergicznego są uznanym czynnikiem patofizjologii schorzeń afektywnych czy też choroby Huntingtona, Alzheimera i schizofrenii. Właściwa współpraca pomiędzy tymi systemami jest fundamentalnym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój i kontrolę funkcji układu nerwowego, plastyczność synaptyczną oraz utrzymanie homeostazy całego organizmu. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej prac ujawniających istotny udział astrocytów w regulacji mechanizmów neurofizjologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Do niedawna traktowane jedynie jako wsparcie dla neuronów - „jedynych prawdziwych” komórek mózgowych – aktualnie astrocyty stopniowo ujawniają swoją niezwykle ważną rolę w wielu procesach mózgowych, począwszy od regulacji homeostazy jonów, po udział w plastyczności synaptycznej i warunkowanie mechanizmów poznawczych. W ciągu ostatnich lat wykazano istotne znaczenie astrocytów w modulacji przekazywania GABAergicznego. Sugeruje się, że mogą one zarówno nasilać jak i osłabiać transmisję GABAergiczną zarówno poprzez uwalnianie GABA jak poprzez wydzielanie endozepin. Jednak pomimo gwałtownego wzrostu zainteresowania badaczy tą grupą komórek, wciąż nie są dokładnie poznane molekularne mechanizmy ich interakcji z neuronami. Szczególnie wiele niewiadomych związanych z aktywnością komórek glejowych występuje w kontekście zagadnienia aktywności sieci neuronalnych w wielu obszarach mózgu i zdolności tych sieci do podlegania krótko- i długotrwałej plastyczności synaptycznej. Biorąc pod uwagę powyższe, wybór celu pracy, czyli ocena wpływu metabolizmu komórkowego astrocytów na transmisję GABAergiczną jest jak najbardziej uzasadniony.

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim, jasno przedstawiony cel pracy, wstęp teoretyczny - napisany w sposób wykazujący obszerną wiedzę doktoranta w podjętej przez niego dziedzinie badawczej, dwie opublikowane prace badawcze zawierające wyniki eksperymentów przeprowadzonych w ramach powyższej pracy doktorskiej oraz obszerne podsumowanie. Ocena rozprawy jest zatem w zasadzie oceną publikacji na nią się

składających. Pragnę wyraźnie podkreślić, że prace, w których doktorant jest pierwszym autorem, są najlepszą recenzją rozprawy doktorskiej. Publikacja przez doktoranta uzyskanych wyników w czasopiśmie *Frontiers in Cellular Neuroscience*, jest potwierdzeniem wartości naukowej wykonanych badań, popartym przecież opinią recenzentów ww. czasopisma, niezależnych, wysokiej klasy fachowców. Dzięki polityce otwartości grupy czasopism *Frontiers* można się dowiedzieć, że jedną z prac recenzowała m. in. Annalisa Scinemi, światowej klasy elektrofizjolog i ekspert w dziedzinie badań doktoranta: regulacji plastyczności synaptycznej przez astrocyty.

Nie chcąc powtarzać informacji zawartych w rozprawie (które zapewne doktorant 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 znakomicie napisanym wstępie. Wiedza przekazana jest w sposób konkretny i klarowny, bez niejasności czy skrótów myślowych.

Również założenia i cel naukowy postawiony przez Pana mgr Przemysława Tomasza Kaczora są słuszne i sformułowane w logiczny sposób. Cel pracy i wybór zadań badawczych został jasno i zwięźle przedstawiony oraz bardzo dobrze uzasadniony. Autor w kompetentny sposób uzasadnił 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 doktoranta. Warsztat pracy, różnorodność oraz kierunkowość zastosowanych technik badawczych robi pozytywne wrażenie.

Pracę zamyka obszerna dyskusja, gdzie otrzymane wyniki są omówione w jasny i zwięzły sposób.

W podsumowaniu chciałbym wyraźnie podkreślić, że cykl doświadczeń wykonany w ramach pracy doktorskiej przez Pana mgr Przemysława Tomasza Kaczora stanowi solidną, dobrze zdefiniowaną pracę doświadczalną. Jest udaną próbą określenia mechanizmów oddziaływania pomiędzy astrocytami i neuronami w kontekście transmisji GABAergicznej umożliwiającą pełniejsze zrozumienie roli komórek glejowych w modulacji aktywności sieci neuronalnych.

Chciałbym otrzymać komentarz doktoranta (w czasie obrony) na temat możliwego wpływu wykazanego przez autora pracy podwyższonej w obecności astrocytów transmisji GABAergicznej, na współwystępującą transmisję glutaminianergiczną, zarówno w kontekście lokalnych sieci neuronalnych (np. regulacja aktywności interneuronów), jak i pojedynczych komórek (zmiany we właściwościach biofizycznych neuronu). Wydaje mi się, że rozszerzenie badań o te właśnie elementy byłoby ciekawą kontynuacją tematu, umożliwiającą całościowe spojrzenie na tematykę interakcji neuron-astrocyt w kontekście przetwarzania sygnału przez sieci neuronalne.

Chciałbym również otrzymać komentarz doktoranta na temat możliwych implikacji klinicznych otrzymanych wyników np. w kontekście roli astrocytów w patofizjologii schorzeń afektywnych.

Biorąc pod uwagę wartość poznawczą pracy, jej oryginalność oraz potencjalne implikacje kliniczne uważam, że oceniana przeze mnie rozprawa zatytułowana "Ocena wpływu metabolizmu komórkowego na transmisję GABAergiczną w hodowli neuronów hipokampalnych szczura" spełnia wszystkie warunki określone w art. 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 Wydziału Nauk Biologicznych Uniwersytetu Wrocławskiego wniosek o dopuszczenie Pana Przemysława Tomasza Kaczora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Chciałem zaznaczyć, że pomimo bardzo usilnych starań i poświęconego czasu na analizę rozprawy nie znalazłem żadnych aspektów negatywnych. Uważam pracę doktorską Pana mgr Przemysława Tomasza Kaczora za pracę bardzo dobrą. Z całym przekonaniem sugeruję Wysokiej Radzie uznanie rozprawy doktorskiej Pana mgr Przemysława Tomasza Kaczora za wyróżniającą się.

dr hab. Krzysztof Tokarski

