Uniwersytet Łódzki

Wydział Biologii i Ochrony Środowiska

Katedra Genetyki Molekularnej

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2015-12-21
podpis ... l.dz. 2783

21.12.2015
DEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

dr hab. prof. nadzw. UŁ Tomasz Popławski

Katedra Genetyki Molekularnej

Uniwersytetu Łódzkiego

Łódź, dnia 20 listopada 2015

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Joanny Mazur

„Ocena stężenia na poziomie białka i mRNA dla IL-1, IL-6, IL-10 oraz IL-12 u osób z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi"

Jako stres rozumiemy konieczność zmierzenia się z wyzwaniami wynikającymi ze zmian środowiska, w którym przebywa dany organizm lub zmian zachodzących w wyniku zaburzeń homeostazy. Do tej pierwszej grupy wyzwań zaliczamy również wyzwania związane z funkcjonowaniem jednostki w określonych warunkach społecznych. Utrzymujący się przez dłuższą jednostkę czasu stres określany jako stres chroniczny jest uważany za najbardziej szkodliwy. Stres pociąga za sobą aktywację układów neuronalnych i neurohormonalnych z których najważniejsze stanowią ośrodkowe drogi monoaminergiczne, układ limbiczny, układ współczulno-nadnerczowy, oś podwzgórzowo-przysadkowo- nadnerczowa, a także układ immunologiczny. Adaptacja do stresu koordynowana jest przez struktury ośrodkowego układu nerwowego. W proces ten między innymi włączone jest wygaszenie zachowań, które w obliczu stresu nie mają znaczenia adaptacyjnego, takich jak jedzenie, sen czy zachowania seksualne. Stres chroniczny oraz następujące po sobie wielokrotne epizody stresowe powodują nad reaktywność układów odpowiadających za reakcje na stres i są czynnikiem wywołującym wiele schorzeń psychiatrycznych w tym depresji.

Depresja zaliczana jest do chorób psychicznych, wieloczynnikowych o nie do końca poznanej etiologii. Stanowi wyzwanie nie tylko ze względu na jej wieloczynnikowy charakter i związane z tym problemy diagnostyczne i terapeutyczne, problemem jest również stale zwiększająca się liczba przypadków depresji. Depresja jako rezultat stymulacji stresowej i odpowiedzi organizmu na stres związana jest ze zmianami aktywności układu odpornościowego, co próbuje się powiązać ze stanami zapalnymi u osób chorych. Cytokiny takie jak IL-1, IL-2, -6, TNF-a i IFN wydzielane przez komórki układu odpornościowego

stymulują oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i wywołują zmiany zachowania charakterystyczne dla depresji. Istnieje hipoteza, że zmniejszenie stężenia cytokin można osiągnąć albo przez stłumienie transkrypcji albo destabilizowanie mRNA a procesem tym można sterować za pomocą glukokortykoidów. W powyżej opisaną tematykę dobrze wpisuje się recenzowana praca doktorska i stanowi wąski wycinek szerszego nurtu badań, w tym Promotora pracy prof. dr hab. n. med. Piotra Gałeckiego wraz z zespołem, dotyczącego podstaw molekularnych depresji oraz rozwoju skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Oceniana praca licząca 80 stron przygotowana jest według przyjętego kanonu dla dysertacji na stopień naukowy doktora w zakresie nauk medycznych. We wstępie teoretycznym obejmującym 26 stron zaprezentowano w kompetentny sposób aktualny stan wiedzy odnośnie do definicji depresji oraz jej epidemiologii i etiopatogenezy.

Ponadto w pracy znalazły się wyczerpujące dane dotyczące hipotezy zapalnej oraz roli determinanty genetycznej depresji. Przedstawiony we wstępie teoretycznym przegląd piśmiennictwa świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury przedmiotu i wskazuje na głęboką i rzetelną analizę opisywanej problematyki, bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem badań zaprezentowanych w części doświadczalnej. Jak wynika zarówno z tytułu rozprawy, jak i jasno sformułowanego celu, przedmiotem pracy doktorskiej było poszukiwanie odpowiedzi na pytanie czy u osób z zaburzeniami depresyjnymi obserwuje się zmiany w ilości interleukin 1, 6, 10 i 12. Innymi słowy, czy odpowiedź immunologiczna organizmu na stan zapalny nie jest jednym z wielu czynników sprawczych depresji napędzających się wzajemnie. Badania podjęte w pracy przeprowadzono w krwi pochodzącej od 131 pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi stanowiących grupę badaną oraz od grupy kontrolnej, którą stanowiło 69 zdrowych ochotników. Liczebność grup jest duża i odpowiada dzisiejszym oczekiwaniom w badaniach medycznych tego typu co podjęte w recenzowanej pracy. Minusem pracy jest różnica wieku i płci pomiędzy badanymi, co mogło doprowadzić do kłopotów interpretacyjnych w dyskusji wyników. Zadania badawcze miały na celu analizę ekspresji na poziomie mRNA oraz białka genów kodujących wybrane do badań interleukiny. W końcowej części doświadczalnej pracy zamieszczony został opis korelacji otrzymanych wyników ze zmiennymi klinicznymi w przebiegu zaburzeń depresyjnych. Właściwie dobrane techniki badawcze pozwoliły na uzyskanie jednoznacznych wyników, które uzasadniają sformułowania zawartych w pracy wniosków. Wyniki zaprezentowano w formie 12 tabel. Umiejętnie zaplanowane i konsekwentnie realizowane badania dostarczyły oryginalnych i istotnych z punktu widzenia poznawczego wyników. Do najważniejszych w mojej opinii należy wykazanie, że stężenie Interleukiny 1, 6 i 12 jest wyższe u osób z zaburzeniami depresyjnymi niż u osób zdrowych oraz że długość epizodu depresyjnego wiąże się z wyższym stężeniem Interleukiny 1. W rozdziale „Dyskusja" obejmującym 10 stron kompetentnie przedyskutowano wyniki przeprowadzonych badań odnosząc się do danych literaturowych. Z punktu widzenia formalnego i edytorskiego praca przygotowana jest starannie z drobnymi wyjątkami i co

należy podkreślić napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne wyjątki dotyczą tzw. literówek (np. linkage a nie likage, tytuł rozdziału 2.3.4 powinien być inny itd.) i grupują się raczej w ostatniej części pracy – piśmiennictwie. Jest to zrozumiałe dla mnie, gdyż osobiście nie lubię żmudnego tworzenia listy cytowanych pozycji i w tej czynności wyręczam się specjalnymi programami, które pozwalają na uniknięcie błędów (co też polecam w dalszej części kariery naukowej autorce ocenianej pracy). W pracy wykorzystano najnowszą, obszerną literaturę przedmiotu. Spośród 166 cytowanych pozycji około 86% pochodzi z pierwszej dekady naszego wieku, co świadczy o aktualności podejmowanej problematyki badawczej. Rozprawa zaopatrzona jest w streszczenie w języku polskim i angielskim. Nie ma oficjalnego wymogu, by rozprawa miała streszczenie w języku angielskim, jednak w dobie globalizacji i intensyfikacji międzynarodowych kontaktów naukowych umieszczenie go jest cennym elementem.

Układ rozprawy jest niemal typowy dla rozpraw promocyjnych z wyjątkiem braku sekcji „Uzasadnienie podjęcia tematu" oraz „Wykazu najczęściej stosowanych skrótów". Pierwsza z nich jest niezbędna po to aby czytelnik mógł zrozumieć dlaczego Doktorantkę zainteresował taki temat badań, druga ułatwia lekturę doktoratu przez czytelnika. Autorka co prawda wyjaśnia stosowane skróty przy pierwszym ich zastosowaniu jednakże przy dłuższym tekście oraz dużej ilości skrótów lepszym rozwiązaniem jest umieszczenie ich na osobnej stronie (najlepiej na początku rozprawy).

Prezentacji oryginalnych i bardzo ciekawych rezultatów towarzyszą zwykle oprócz uwag również i komentarze, co też niniejszym czynię. Jak już podkreśliłem powyżej, główna konkluzją recenzowanej dysertacji jest stwierdzenie, że cechą charakterystyczną depresji jest zwiększony poziom cytokin w porównaniu do stanu prawidłowego. Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem sprawczym takich zmian wydaje się być stres oksydacyjny, co Autorka wielokrotnie sugeruje. Brak jest jednak w pracy bezpośredniej odpowiedzi na pytanie czy stres oksydacyjny obserwowany w depresji jest jej przyczyną czy też skutkiem? Wciąż nieodgadnionym pozostaje fakt, iż ewolucja biochemiczna włączyła w metabolizm komórek proces powstawania RFT. Tlen, który jest przecież niezbędny dla funkcjonowania organizmów aerobowych, staje się jednocześnie czynnikiem zagrażającym funkcjonowaniu czy nawet istnieniu komórek poprzez reakcję RFT z ich składnikami oraz uruchamiającym szereg mających poważne konsekwencje dla funkcjonowaniu całego organizmu zmian metabolicznych. Wciąż pozostaje nierozstrzygnięte pytanie czy odpowiedzi na stres oksydacyjny są bezpośrednią przyczyną patologii, czy raczej skutkiem toczących się procesów chorobowych. Obecnie przeważa pogląd, że w zdecydowanej większości przypadków uszkodzenia tkanek i niekorzystne zmiany metaboliczne pojawiają się jako wynik stresu oksydacyjnego, który jest skutkiem toczących się procesów chorobowych. Dobrym przykładem są tutaj stany zapalne oraz infekcje, którym stany zapalne towarzyszą. Zanim jednak oznaczanie stężenia cytokin w osoczu stanie się, jak sugeruje lek. Joanna Mazur, użytecznym klinicznie narzędziem prewencji, diagnozy, oceny stopnia zaawansowania czy progresji choroby, a wreszcie czynnikiem decydującym o rodzaju terapii, metody te

muszą być w pełni zewaluowane i zwalidowane. Koniecznym jest, aby towarzyszyło temu pełniejsze zrozumienie roli stresu oksydacyjnego w patogenezie depresji. Pewien niedosyt budzi brak analiz stężenia oksydacyjnych markerów w badanych grupach. Brak jest także analizy stężenia badanych białek po leczeniu – szkoda, że autorka nie zdecydował się na podjęcie takich badań.

Powyższe uwagi/komentarze sprowokowane oryginalnymi i ciekawymi rezultatami i równie ciekawą ich interpretacją mają charakter dyskusyjny/polemiczny i niczym nie umniejszają mojej wysokiej oceny rozprawy doktorskiej lek. Joanny Mazur. W moim przekonaniu publiczna obrona pracy będzie dobrym miejscem na wymianę poglądów/dyskusję dotyczącą moich komentarzy.

Wszystkie części rozprawy świadczą o dużej wiedzy Autorki i Jej dojrzałości naukowej. Uważam, że rozprawa, jest oryginalnym osiągnięciem naukowym, wnoszącym nowe dane do wiedzy o czynnikach depresji i odpowiada wymogom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Dlatego też chciałbym złożyć wyrazy uznania nie tylko dla lek. Joanny Mazur, ale i dla Promotora pracy. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Joanny Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. prof. nadzw. UŁ Tomasz Popławski