Prof. dr hab. med. Jacek Zaremba
Zakład Genetyki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa

Warszawa 20.05.2019 r.

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej doktora nauk medycznych Elżbiety Anny Gałeckiej.

Tytuł rozprawy/osiągnięcia naukowego:

„Badania nad znaczeniem genów i ekspresji dejodynaz jodotyroniny w zaburzeniach depresyjnych nawracających".

Dr n. med. Elżbieta Gałecka urodziła się 24 lipca 1975 r w Łodzi. Ukończyła Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
19.05.1997 roku uzyskała tytuł magistra farmacji, w 2000 r. zdobyła prawo wykonywania zawodu, a w roku 2003 specjalizację pierwszego stopnia z farmacji aptecznej.
W 2008 r na Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologii medycznej, specjalność biochemia. Tytuł pracy doktorskiej: „Wpływ inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i niesterydowego leku przeciwzapalnego na procesy oksydacyjno-redukcyjne u chorych z zaburzeniami depresyjnymi". Promotorem był Prof. dr hab. Józef Kędziora.
W latach 2006-2008 była zatrudniona jako asystent w Zakładzie Chemii i Biochemii Klinicznej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a w latach 2008-2013 pracowała na stanowisku adiunkta w Pracowni Endokrynologii Molekularnej w Klinice i Katedrze Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od roku 2013 do chwili obecnej jest zatrudniona na stanowisku specjalisty ds. naukowo-technicznych w Klinice Pneumonologii i Alergologii przy I Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Działalność naukowa

Dr E. Gałecka realizowała dwa granty Naukowe:

1. Temat własny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi „Procesy pro – i antyoksydacyjne w erytrocytach u chorych z ciężkim epizodem depresyjnym"

2. Grant uzyskany w konkursie Opus MNiSW (2013-2016): „Geny kodujące dejonidazy jodotyroniny, ekspresja na poziomie mRNA i białka w złożonym mechanizmie ryzyka zaburzeń depresyjnych nawracających"

Za swoje prace naukowe otrzymała jedną nagrodę zespołową I stopnia Rektora Uniwersytetu w Łodzi (2012) oraz Zespołową Nagrodę Ministra Zdrowia za siedem publikacji naukowych na temat stresu oksydacyjnego w zaburzeniach depresyjnych (2011).

Dr Gałecka jest członkiem trzech towarzystw naukowych, w tym Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego i Okręgowej Izby Aptekarskiej.

Działalność dydaktyczna

Dr Gałecka prowadziła zajęcia dla studentów Wydziału Wojskowo-Lekarskiego z chemii i biochemii oraz seminaria ze studentami anglojęzycznymi na temat genetyki raka tarczycy, jak również wykłady dla lekarzy specjalizujących się w endokrynologii.

Była promotorem trzech prac magisterskich.

Dorobek naukowy

Dr E. Gałecka opublikowała dotychczas 35 prac naukowych, w tym 29 prac oryginalnych (oraz pięć prac będących przedmiotem rozprawy habilitacyjnej), jak również 6 prac poglądowych opublikowanych w Polskim Merkuriuszu Lekarskim (2007-2008).
Była autorem/współautorem 6 prac przedstawionych na zjazdach naukowych krajowych (3 prezentacje) i zagranicznych (3 prezentacje).

Dorobek publikacyjny Dr E. Gałeckiej poświęcony jest w dużej części chorobom psychicznym, głównie zaburzeniom depresyjnym. Zajmowała się również inną tematyką, nie zawsze związaną z chorobami psychicznymi.

Postanowiłem zatem podać kilka przykładów publikacji nie obejmujących przedmiotu rozprawy habilitacyjnej, jak niżej.

- Stres oksydacyjny

Gałecki P, Gałecka E i trzech innych autorów: Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. Pharmacological Reports, 2009.

- Znaczenie genów uczestniczących w syntesie i mechanizmie działania melatoniny w rozwoju depresji.

Dr E. Gałecka powołuje się tu na jedną z hipotez, a mianowicie że depresja może zależeć od niskiego poziomu melatoniny.
Przeprowadzone badania (dwie publikacje) nie przyniosły rozstrzygnięcia tej kwestii.
Badano polimorfizmy i ekspresję genu kodującego receptor melatoniny MT2 i nie wykazano różnic w ekspresji mRNA pomiędzy grupami osób chorych i zdrowych.

- Czynniki genetyczne związane z zaburzeniami funkcji poznawczych w depresji.

Stwierdzono zwiększoną ekspresję niektórych genów, w tym m.in. TNF i negatywną korelację pomiędzy ekspresją tych genów a funkcjami poznawczymi.
P. np. Babińska K, Gałecka E i wsp.: The role of TNF genes in depression and cognitive deficyts. Acta Biochimica Polonica, 2017.

- Inne czynniki genetyczne, które mogą mieć znaczenie w złożonym mechanizmie powstania depresji.

Badano na przykład zależność w rozwoju depresji ekspresji genu naczyniowego czynnika wzrostu – Vascular endothelial growth factor VEGF. Potwierdzono wcześniejsze dane, że polimorfizm genu VEGF może wiązać się z różnicą w ekspresji tego genu pomiędzy grupami osób chorych z depresją i osób zdrowych: Gałecki P, Gałecka E. i wsp.: Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms may serve as prognostic factor for recurrent depressive disorder development. Prog. Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013.

- Poszukiwanie molekularnych czynników ryzyka nowotworu tarczycy.

Zaobserwowano na przykład wzrost ekspresji genu COX-2 w materiale biopsyjnym raka brodawkowatego tarczycy:
Krawczyk-Rusiecka K, wśród 5 współautorów m.in. Gałecka E. Thyroid Research, 2011.

Analiza bibliometryczna Centrum Informacyjno-Biblioteczne w Łodzi 24.09.2018).

Łączna punktacja prac opublikowanych (z wyłączeniem 5 prac umieszczonych w dysertacji): IF 41.024 MNiSW 430.
Punktacja prac w dysertacji (5 prac): IF 9,425, MNiSW 100.
Łącznie 556 cytowań, indeks Hirscha10 (źródła Scopres).

Przechodzę obecnie do omówienia rozprawy habilitacyjnej Dr E. Gałeckiej zatytułowanej:
„Badanie nad znaczeniem genów i ekspresji dejodynaz jodotyroniny w zaburzeniach depresyjnych nawracających".
Za podstawę rozprawy Dr n med. Elżbieta Gałecka wytypowała pięć swoich prac oryginalnych, w których jest pierwszym autorem.
Są to następujące publikacje:

1. Gałecka E, Talarowska M, Orzechowska A, Górski P, Bieńkiewicz M, Szemraj J. Association of the DIO2 gene single nucleotide polymorphisms with recurrent depressive disorder. Acta Biochimica Polonica 2015; 62: 297-302.
2. Gałecka E, Talarowska M, Orzechowska A, Górski P, Szemraj J. Polymorphisms in the type I deiodinase gene and frontal function in recurrent depressive disorder. Advances in Medical Science 2016; 61: 198-202.
3. Gałecka E, Talarowska M, Maes M, Su KP, Górski P, Szemraj J. Polymorphisms of iodothyronine deiodinases (DIO1, DIO3) genes are associated with recurrent depressive disorder. Pharmacological Reports 2016; 68: 913-7.
4. Gałecka E, Kumor-Kisielewska A, Orzechowska A, Maes M, Górski P, Szemraj J. Assessment of type 1 and type 3 deionidase expression levels in depressive disorders. Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars). 2017;77:225-235.
5. Galecka E, Talarowska M, Su KP, Kumor-Kisielewska A, Szemraj J. Expression levels of interferon-γ and type 2 deiodinase in patients diagnosed with recurrent depressive disorders. Pharmacological Reports 2018; 70: 133-138.

Dr Gałecka określiła cele, które postawiła przed sobą przystępując do badań, których wyniki zostały opisane w powyższych pięciu publikacjach. Sprecyzowała je następująco:
- Ocena czy istnieje zależność między występowaniem polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genów DIO1, DIO2, DIO3 a ryzykiem rozwoju ZDN.

- Oszacowanie częstości genotypów i alleli, ocena ryzyka zachorowania w zależności od występowania genotypu czy allelu oraz ocena zależności między wariantem genetycznym a cechami psychologicznymi i klinicznymi, a także ocena zmienności występowania genotypu czy allelu między chorymi z rozpoznanymi ZDN i grupą zdrowych.
- Oszacowanie częstości haplotypów DIO2 Thr92Aa (T/C) i ORFa-GlyAsp (C/T) w badanych populacjach oraz poszukiwanie zależności między ryzykiem ZDN a występowaniem konkretnych haplotypów.
- Ocena ekspresji badanych genów u chorych z ZDN i porównanie ich z grupą kontrolną oraz poszukiwanie związku między ekspresją a cechami klinicznymi.

Poniżej omawiam więc krótko wymienione wyżej pięć prac stanowiących podstawę rozprawy

Publikacja 1 (Biochimica Polonica, 2015)

Autorzy podejmują badania w poszukiwaniu czynników genetycznych, które mogą być związane z patogenezą zaburzeń depresyjnych nawracających – ZDN (ang. recurrent depressive disorder). Jako jedną z możliwych przyczyn postulują wpływ zaburzeń hormonalnych związanych z syntezą i stężeniem hormonów tarczycy.
Celem tej pracy było zatem zbadanie ewentualnego związku pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNP) w genie dejonidazy jodotyroniny typu 2 (DIO2) kodującym enzym katalizujący konwersję T_4 do T_3. Analizowano dwa polimorfizmy tego genu Thr 92 Ala (T/C) i ORF Gly 3 Asp(CT) i ich korelację z ryzykiem zachowania na ZDN w dużej grupie 179 pacjentów i w grupie 152 osób zdrowych. Stwierdzono znamiennie częstsze występowanie genotypu CC w Thr 92 Ala u osób zdrowych (i bez objawów zapalnych). Natomiast haplotyp T-C (Thr-Gly) był częstszy w grupie chorych na ZDN, a więc wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania.
Stąd wniosek, że „po raz pierwszy" udało im się wykazać, że gen DIO2 może mieć znaczenie w etiologii ZDN, a więc zdaniem autorów uzasadniona jest kontynuacja badań podobnie ukierunkowanych.

Publikacja 2 (Advances in Medical Science, 2016)

Autorzy zwracają uwagę na fakt, że hormony tarczycy mają wspływ na neurogenezę i neurotransmisję, a więc m.in. od nich może zależeć prawidłowe funkcjonowanie mózgu, a w szczególności takich obszarów jak kora czołowa - ważnych dla pamięci i procesów poznawczych. Tak więc zaburzenia pamięci mogą być zależne od stężenia hormonów

tarczycy, a to z kolei może zależeć od dejonidazy typu 1 (gen DIO1), która warunkuje poziom trijodotyroniny (T_3) we krwi. Zdecydowano się zatem na zbadanie dwóch znanych polimorfizmów genu DIO1 u 128 pacjentów z rozpoznaniem ZDN, u których dokonano oceny ich funkcji poznawczych i fluencji słownej.
Stwierdzono, że badane warianty tego genu „nie wydają się być związane" z funkcjami poznawczymi. Sugeruje się jednak kontynuację analogicznych badań, ale w grupach pacjentów o większej liczebności.

Publikacja 3 (Pharmacological Reports, 2016)
Tym razem badano zależność pomiędzy wariantami genów DIO1 i DIO3 a ZDN. Kierowano się wynikami poprzednio opublikowanych badań, w których stwierdzano m.in. istnienie zależności pomiędzy wariantem genetycznym DIO1 (C/T) a depresją jednobiegunową. Zdecydowano się zatem na zbadanie dwóch polimorfizmów genu DIO1, a także dwóch polimorfizmów genu DIO3 u 254 pacjentów z ZDN i u 197 osób zdrowych.
Autorzy zaznaczają, że polimorfizmy te nie były dotychczas analizowane w jednobiegunowej depresji. Uzyskane wyniki przeprowadzonej analizy nie wykazały zależności między ZDN i czterema badanymi polimorfizmami. Nie potwierdzono zatem wspomnianych wyżej poprzednich wyników badań dotyczących depresji jednobiegunowej. Mimo to autorzy publikacji 3 sugerują kontynuację swoich badań na jeszcze większym materiale, co wydaje się mieć wątpliwe uzasadnienie.

Publikacja 4 (Acta Neurobiologica Experimentalis, 2017)

Praca polegała na ocenie ekspresji genów dejodynaz typu 1 i 3 u pacjentów dotkniętych ZDN z uwględnieniem oddziaływania pomiędzy dejodynazami i interleukinami. Ekspresję DIO1 i DIO3, tak jak w poprzednich pracach badano w grupie pacjentów i grupie kontrolnej. Wykazano istotnie niższy poziom ekspresji jak i stężenia produktu genu – białka DIO1 u osób chorych. Natomiast ekspresja DIO3 była wyższa u osób chorych, co zdaniem autorów może wiązać się z komponentem zapalenia w patogenezie depresji. Autorzy, tak jak w innych pracach, wskazują na konieczność dalszych badań w celu wyjaśnienia znaczenia powyższych zmian w ekspresji DIO1 i DIO3 jako markerów w patofizjologii depresji.

Publikacja 5 (Pharmacological Reports, 2018)

Tym razem praca polegała na zbadaniu ekspresji DIO2 i interferonu gamma w grupie chorych osób dotkniętych ZDN i w grupie osób zdrowych. Chodziło zwłaszcza o ocenę

korelacji ekspresji obu tych genów i ich produktów białkowych. W grupie chorych stwierdzono istotne obniżenie poziomu i stężenie DIO2. Nie odnotowano natomiast zmian w ekspresji i stężeniu INF γ ani też korelacji pomiędzy DIO2 i INF γ. Praca nie potwierdza zatem poprzednich spostrzeżeń innych badaczy, którzy stwierdzili taką korelację.

Podsumowując wyniki powyższego cyklu pięciu prac Dr Elżbieta Gałecka podkreśla pozytywne aspekty swoich badań, które polegają głównie na wykazaniu zmian w ekspresji badanych genów dejodynaz DIO1, DIO2 i DIO3, a także ich białkowych produktów w „materiale obwodowym" (czytaj we krwi) u osób chorych na zaburzenia depresyjne nawracające. Natomiast analiza konkretnych polimorfizmów SNP w genach kodujących dejodynazy jodotyroniny DIO2 i DIO1wykazała, że badane warianty mogą mieć pewne znaczenie, ale jak pisze Dr Gałecka jest to znaczenie „dyskretne".

Stwierdzone i dobrze udokumentowane zmiany w ekspresji badanych genów dejodynaz będą mogły służyć jako ważne markery w przyszłych badaniach nad etiopatogenezą zaburzeń depresyjnych, które jak podkreśla Dr Gałecka mają najpewniej heterogenne i wieloczynnikowe uwarunkowanie. Wyniki przeprowadzonych badań, jak pisze Dr Gałecka w swoim podsumowaniu „sugerują konieczność uwzględniania roli ekspresji genów kodujących dejodynazy i ich polimorfizmów w wyjaśnianiu złożonego mechanizmu rozwoju i przebiegu ZDN, dalszych badań oraz ewentualnego opracowania nowych strategii terapeutycznych".

Do omówienia dorobku habilitacyjnego – Dr Gałecka dołączyła listę 23 pozycji piśmiennictwa, na które powołała się w omówieniu wyników swoich badań.

Wybór tematu rozprawy habilitacyjnej – zestawienie pięciu opublikowanych prac – jest niewątpliwie trafny.
Dr Elżbieta Gałecka włączyła się bowiem w ważny nurt badań molekularnych zmierzających do wyjaśnienia patogenezy jednej z najczęstszych chorób trapiących ludzkość, która stanowi bardzo poważny problem zarówno z medycznego jak i społecznego punktu widzenia. Poświęciła temu zagadnieniu wraz z współpracownikami kilkuletni okres bardzo pracochłonnych badań, którymi objęte zostały grupy pacjentów i osób zdrowych o bardzo dużej liczebności. Trafny był także wybór analizy genetycznej metabolizmu hormonów tarczycy, ponieważ odgrywają one, jak wiadomo, ważną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Analiza polimorfizmów pojedynczych nukleotydów nie przyniosła

jednoznacznie pozytywnych rezultatów. Bardziej wiarygodne i przekonujące rezultaty przyniosła natomiast analiza genów kluczowych dla metabolizmu hormonów tarczycy: DIO1, DIO2 i DIO3. Stwierdzono, że zmiany na poziomie mRNA będą mogły służyć jako obiecujące markery w programach dalszych badań nad tym złożonym zagadnieniem. Całość dorobku naukowego jest wartościowa, czego wyrazem jest m.in. fakt, że w dużej części prac Dr E. Gałeckiej i współpracowników zostały opublikowane w naukowych renomowanych anglojęzycznych czasopismach. Dr Gałecka wprawdzie nie wyróżniła się inicjatywą nawiązywania współpracy z zagranicznymi placówkami naukowymi, można jednak uznać, że rezultaty prowadzonych przez nią i współpracowników badań w dziedzinie biochemii i genetyki molekularnej mają znaczącą wartość o charakterze poznawczym i mogą wiązać się z perspektywą postępu w programach dalszych badań nad bardzo trudnym i złożonym zagadnieniem molekularnych podstaw etiopatogenezy chorób psychicznych. Wkrótce może się także okazać, że omawiane wyniki analiz genetycznych mają także potencjał aplikacyjny w zakresie przyczynowego leczenia, a być może także zapobiegania zaburzeniom depresyjnym (?)

Uważam zatem, że całość dorobku naukowego jak i osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę rozprawy habilitacyjnej spełniają kryteria ustawowe o stopniach i tytule naukowym zgodnie z art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2003 r.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie dr nauk medycznych Elżbiety Gałeckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

W-wa 20.05.2019