

Pol. 299/25.06.2020r.



Białystok, 10.06.2020r.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja pracy doktorskiej Katarzyny Bliźniewskiej-Kowalskiej pt. „Znaczenie ekspresji wybranych genów modulujących proces neurogenezy w etiologii zaburzeń depresyjnych”.

Promotor: dr hab. n. zdr. Monika Talarowska, prof. UŁ

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Bliźniewskiej-Kowalskiej dotyczy ekspresji genów modulujących proces neurogenezy w depresji.

Badania epidemiologiczne pokazują, że depresja jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności, będących wynikiem dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na całym świecie. Etiologia zaburzeń depresyjnych nie jest w pełni wyjaśniona i wciąż jest przedmiotem wielu badań. Sformułowano wiele hipotez co do możliwego podłoża zaburzeń depresyjnych. Do najważniejszych, powszechnie przyjętych zaliczyć należy teorię neurotransmitterową -m. in. monoaminoergiczną, aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i procesów zapalno-immunologicznych, psychologiczną, dysfunkcji określonych obszarów mózgu (kory czołowej, hipokampa), procesów neurotoksycznych oraz genetyczną. Odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne występuje jedynie u 2/3 pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne. Stąd niezwykle istotne jest dalsze poszukiwanie możliwych patomechanizmów prowadzących do rozwoju tych



Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz, Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

1

zaburzeń, celem znalezienia nowych bardziej skutecznych metod terapeutycznych. Powyższe pokazują, że temat podjęty przez doktorantkę jest jak najbardziej istotny z punktu widzenia klinicznego i naukowego.

Praca liczy 111 stron, 182 pozycje piśmiennictwa, 29 tabel, rycinę, cztery wykresy oraz streszczenie, skróty i aneks. We wstępie, autorka w bardzo jasny, zwięzły i uporządkowany sposób przedstawiła teorie dotyczące rozpowszechnienia, diagnostyki oraz etiologii depresji, a także aktualne naukowe dane dotyczące roli genów potencjalnie mogących wpływać na zjawisko neurogenezy u pacjentów z depresją jednobiegunową.

Celem głównym pracy była ocena znaczenia wybranych genów modulujących proces neurogenezy w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych. Celami szczegółowymi pracy były: 1) ocena w grupie chorych z zaburzeniami depresyjnymi oraz grupie osób zdrowych ekspresji na poziomie mRNA i na poziomie białka wybranych genów modulujących proces neurogenezy: NGF (Nerve Growth Factor), BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor), REST (RE1- Silencing Transcription factor / Neuron-Restrictive Silencer Factor), MicroRNA 137-mir (MIR137) (jedynie na poziomie mRNA) oraz ODZ4 (TENM4 - teneurin transmembrane protein 4) (na poziomie mRNA); 2) określenie zależności pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA i białka wybranych genów, a danymi klinicznymi, w tym nasileniem objawów choroby mierzonych skalą depresji Hamiltona; 3) ocena związku pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA i białka wybranych genów a zmiennymi socjodemograficznymi w grupie osób chorych i zdrowych.

„Materiał i metody” lek. Katarzyna Bliźniewska-Kowalska opisała satysfakcjonująco, uzupełniając opis tabelarycznie i rycinami, które są



samoopisujące, co pozwala zainteresowanym osobom na posłużenie się tą częścią rozprawy w celu przeprowadzenia podobnych metodologicznie badań. Do badania zakwalifikowano łącznie 189 osób w tym 133 kobiety i 56 mężczyzn, grupę badaną stanowiło 95 pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, w tym 67 kobiet i 28 mężczyzn, grupę kontrolną stanowiło 94 zdrowych ochotników w tym 66 kobiet i 28 mężczyzn. Docenić należy dokładność zastosowanych metod badawczych, które pomogły zinterpretować rolę genów. Jedynym dostrzeżonym mankamentem pracy jest fakt, że badani pacjenci z depresją byli starsi i mniej wykształceni niż osoby z grupy kontrolnej. Jednak zostało to przez Autorkę dokładnie opisane w czwartym rozdziale zatytułowanym „LIMITACJE”. Ponadto w badaniu generalnie nie wykazano zależności między wiekiem a ekspresją badanych genów.

Autorka zaprezentowała wszystkie otrzymane wyniki dosyć dokładnie, posługując się adekwatnymi tabelami i rycinami, które unaoczniają znaczenie wyników.

Analizując „Dyskusję” pracy stwierdziłem, że Autorka skonfrontowała uzyskane wyniki z wynikami innych autorów w sposób bardzo dojrzały i szczegółowy, posługując się bogatą, aktualną literaturą. Doktorantka stwierdziła, że ekspresja genu NGF, BDNF, REST, ODZ4 zarówno na poziomie białka jak i na poziomie mRNA jest niższa u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi niż w grupie porównawczej osób zdrowych. Z kolei ekspresja genu GDNF oraz poziomu miR137 są wyższe u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi niż w grupie porównawczej osób zdrowych. Ekspresja analizowanych genów modulujących proces neurogenezy nie zależała generalnie od nasilenia objawów depresyjnych, płci, wieku, ani wykształcenia, czy ilości epizodów depresji. Warto nadmienić, że lek. Katarzyna Bliźniewska-Kowalska prowadząc dyskusję, wykazała logiczną zgodność otrzymanych przez siebie

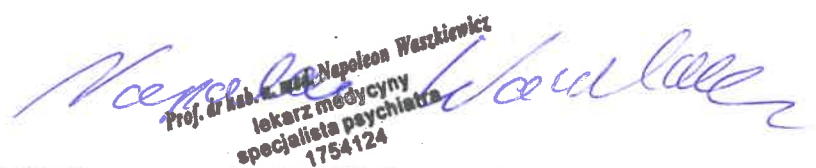


wyników, konfrontując je z wynikami badań uzyskanych w innych ośrodkach i ujęła powyższe w logiczne i istotne wnioski.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. Katarzynę Bliźniewską-Kowalską znajdują pełne uzasadnienie, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy, a uzyskane wyniki Doktorantka przedyskutowała w sposób bardzo dojrzały. Poza tym, Autorka wykazała się szeroką znajomością literatury z zakresu zagadnień dotyczących tematu pracy. Nieliczne uwagi zostały dokonane z obowiązku recenzowania i nie mają kardynalnego wpływu na całościową ocenę rozprawy, tym bardziej, że z pewnością zostaną skorygowane przed publikacją wyników.

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Bliźniewskiej-Kowalskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych; tym samym rozprawa doktorska spełnia warunki określone 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) i spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom promocyjnym na stopień doktora.

W związku z tym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Katarzyny Bliźniewskiej-Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy z racji na niezwykłą istotność jej wyników dla rozumienia procesów patofizjologii depresji i jej różnicowania, a które oparte zostały na rzetelnie dobranych metodach analiz i mogą mieć potencjalne znaczenie w leczeniu depresji w przyszłości.


Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
lekarz medycyny
specjalista psychiatra
1754124

