

Recenzja



**UNIwersYTET
ŁÓDZKI**

Zakład Psychologii Zdrowia

Instytut Psychologii

Wydział Nauk o Wychowaniu

Aleja Rodziny Scheiblerów 2, 90-128 Łódź

tel. +48608348080, email: joanna.miniszewska@now.uni.lodz.pl

dr hab. Joanna Miniszewska, prof. UŁ

Łódź 10.01.2024

Instytut Psychologii

Uniwersytet Łódzki

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wydział Lekarski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Justyny Jasionowskiej

Wykładniki szlaku kynureninowego oraz nasilenie depresji u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i u chorych poddanych systemowej terapii przeciwnowotworowej – badanie porównawcze

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

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. Instytutu CZMP

Praca doktorska lek. Justyny Jasionowskiej dotyczy oceny nasilenia objawów zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów z diagnozą nowotworu oraz pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN), oceny elementów szlaku kynureninowego w badanych grupach poprzez poznanie poziomu ekspresji na poziomie mRNA i białka dla genów: TDO2, L-KYN, HK, KAT, AA, 3 HKYN, KYNA, QA oraz poznania powiązań poziomu ekspresji z nasileniem objawów depresji.

Autorka podkreśla, że występowanie zaburzeń depresyjnych w kontekście choroby nowotworowej stanowi ważny problem badawczy. Po pierwsze, zaburzenia nastroju wymieniane są jako jeden z czynników ryzyka zachorowania na raka. Poza tym, współistnienie depresji i choroby nowotworowej wiąże się, m.in., cięższym przebiegiem choroby podstawowej, trudniejszym leczeniem oraz zwiększeniem ryzyka zgonu. Co więcej, patomechanizmem występującym w obu chorobach jest zmiana aktywności układu immunologicznego - zaburzenia depresyjne mogą powstawać poprzez zachwianie równowagi między neuroprotekcijnymi i neurotoksycznymi metabolitami szlaku kynureninowego. I właśnie te podobieństwa stanowiły przesłankę do podjęcia przedstawionych badań. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się, w sumie, z 9 rozdziałów: trzech w części teoretycznej i sześciu w empirycznej. Cała praca, wraz z załącznikami, liczy 180 stron.

Rozdział pierwszy części teoretycznej poświęcono charakterystyce zaburzeń depresyjnych nawracających. Przedstawiono kryteria diagnostyczne według ICD-10 i DSM-V, rozpowszechnienie choroby oraz etiopatogenezę. Podkreślono również znaczenie, dla etiologii depresji, współchorobowości somatycznej. Co prawda ten akapit powinien znaleźć się w kolejnym podrozdziale (1.3 a nie 1.2) ale nie ma to znaczenia dla merytorycznej wartości pracy. Ponadto, opisano, m.in., monoaminową teorię depresji, wskazano na znaczenie zmian neuroanatomicznych mózgowia i

dysregulacji działania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), scharakteryzowano makrofagową oraz cytokinową teorię depresji. Wspomniano również o psychologicznych teoriach wyjaśniających przyczyny zaburzeń depresyjnych.

Rozdział drugi części teoretycznej zawiera opis znaczenia szlaku kynureninowego w zaburzeniach depresyjnych. Scharakteryzowano przemiany tryptofanu, cykl przemian w szlaku kynureninowym oraz enzymy i produkty szlaku kynureninowego.

Trzeci rozdział dotyczy zaburzeń depresyjnych w chorobach onkologicznych. Podkreślono, iż chorzy onkologicznie to grupa o wyższym ryzyku rozwoju zaburzeń depresyjnych niż populacja ogólna oraz zaakcentowano i opisano dwukierunkową zależność między tymi chorobami. Jak pokazuje Autorka *„elementem, który stanowi wspólny punkt dla mechanizmu działania choroby nowotworowej i depresji jest bez wątpienia szlak kynureninowy. Na aktywację tego toru przemian tryptofanu wpływają markery zapalenia. Większość prac potwierdza związek między wzrostem poziomu cytokin prozapalnych, a wystąpieniem zaburzeń depresyjnych u pacjentów z diagnozą nowotworu (s. 36)”*.

Część teoretyczną kończy opis wpływu związków powstających w przemianach szlaku kynureninowego na funkcjonowanie układu odpornościowy, w szczególności na proces onkogenezy.

Jedyna moja uwaga dotyczy tego, że miejscami tekst jest chaotyczny i stylistycznie wątpliwy (np. *„Szlak kynureninowy to cykl przemian stanowiący punkt łączący mechanizmy zapalne ze zmianami czynnościowymi w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [Savitz, 2020]. Poprzez to pozwala na pełniejsze zrozumienie etiologii zaburzeń depresyjnych (s.21).*

Podsumowując - moim zdaniem część teoretyczna wskazuje na dobrą orientację Autorki w literaturze przedmiotu oraz poprawny dobór źródeł. Ponadto, stanowi trafne uzasadnienie przedmiotu badania.

Część empiryczną pracy rozpoczyna podrozdział „Założenia i cel pracy”, w którym Doktorantka prezentuje cel pracy, cele szczegółowe i, analogiczne do nich, hipotezy badawcze. Hipotezy badawcze zostały postawione w sposób prawidłowy. Nie mam jednak jasności odnośnie tego, która hipoteza odnosi się do „różnic/podobieństw wybranych elementów szlaku kynureninowego w badanych grupach, a w szczególności możliwego ich wpływu na nasilenie symptomów depresji”. Czyżby ta, dotycząca zależności („4. *Istnieją istotne zależności między ekspresją genów dla wybranych elementów szlaku kynureninowego na poziomie białka i mRNA, a nasileniem objawów depresyjnych oraz zmiennymi socjodemograficznymi w badanych grupach*”? W podrozdziale zabrakło również, sygnalizowanych w tytule, założeń pracy.

Przedstawiono metody obliczeń statystycznych, m.in. test U-Manna-Whitneya i stąd moja wątpliwość - czy dokonane zostały analizy rozkładu poszczególnych zmiennych, ze względu na niewielkie liczebności badanych grup?

Kolejny rozdział to „Materiał i Metody”, zawierający opis procedury badania, charakterystykę socjodemograficzną badanych grup oraz opis narzędzi badawczych. Szczegółowo opisano kryteria włączenia i wyłączenia do badanych grup. Moja uwaga dotyczy nazewnictwa badanych grup – Doktorantka używa pojęcia „grupa eksperymentalna” ale prezentowane badania nie są eksperymentem. Są to proste badania porównawcze a grupy to „grupy badane”.

Prezentację uzyskanych wyników badań własnych rozpoczyna charakterystyka kliniczna badanych grup - pokazano średni czas trwania choroby nowotworowej (gr. 1) i zaburzeń depresyjnych nawracających (gr. 2), liczbę przebytych epizodów depresyjnych (gr. 2), średnie nasilenie depresji szacowane HDRS, rozkład nasilenia objawów depresyjnych w badanych grupach. Kolejno, porównano nasilenie objawów depresyjnych w obu grupach badawczych. Wykazano istotną statystycznie różnicę między chorymi na nowotwór oraz depresję. Badani z pierwszej grupy uzyskali znacznie niższy średni wynik w skali HDRS niż badani z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi.

Dokonano oceny ekspresji na poziomie mRNA i białka wybranych genów szlaku kynureninowego w badanych grupach. Okazało się, że średnia ekspresji genu TDO2 na poziomie białka i mRNA jest najwyższa w grupie pacjentów z diagnozą depresji, niższa w grupie osób z diagnozą choroby nowotworowej, najniższa u osób z grupy porównawczej. Średnia ekspresji genu L-KYN na poziomie białka okazała się być najwyższa w grupie osób z diagnozą depresji, niższa w grupie badanych z nowotworem, najniższa w grupie osób zdrowych. Średnia ekspresji genu 3-HKYN na poziomie białka jest znacznie wyższa w grupie osób z depresją w porównaniu do pozostałych badanych. Średnia ekspresji genu HK na poziomie białka okazała się być najwyższa w grupie pacjentów z diagnozą zaburzeń depresyjnych nawracających, niższa w grupie chorych onkologicznie, najniższa w grupie porównawczej. Średnia ekspresji genu KAT zarówno na poziomie mRNA i białka jest najwyższa w grupie pacjentów z diagnozą, niższa w grupie osób z diagnozą choroby nowotworowej, najniższa u osób z grupy porównawczej. Średnia ekspresji genu AA na poziomie białka jest najwyższa w grupie osób z diagnozą depresji, niższa w grupie chorych z nowotworem, najniższa wśród osób z grupy porównawczej. Średnia ekspresji genu QA na poziomie białka jest również najwyższa w grupie chorych na depresję, niższa u osób z nowotworem i najniższa w grupie porównawczej.

Kolejno sprawdzano związki między ekspresją na poziomie mRNA i białka dla wybranych genów szlaku kynureninowego ze zmiennymi klinicznymi i socjodemograficznymi dla wszystkich badanych osób a następnie oddzielnie dla poszczególnych badanych grup. Zapoznając się z uzyskanymi danymi, za każdym razem, zadawałam sobie pytanie- i co z tego wynika? Co wynika z tego, że wśród badanych z diagnozą choroby nowotworowej, charakteryzujących się brakiem zaburzeń depresyjnych, wykazano silną, istotną, dodatnią korelację wieku i pomiaru ekspresji genu TDO2 na poziomie białka oraz ekspresji genu HK na poziomie białka. Podobne pytanie dotyczą wszystkich uzyskanych wyników. Odpowiedzi nie znalazłam również w Dyskusji. Moją wątpliwość budzi również

porównywanie grup (podgrup) o tak małej liczebności- np.3 lub 9 osób (np. tab. 24). Czy możemy, w tym przypadku, wnioskować o jakichkolwiek zależnościach? Może zasadne by było połączenie grup osób z umiarkowanym i ciężkim nasileniem objawów depresyjnych? I czy możemy wnioskować o zależnościach przy użyciu testu F (ANOVA) czy raczej o różnicach międzygrupowych?

Pomimo ww. wątpliwości, warto podkreślić, że część empiryczna pracy charakteryzuje się logicznym porządkiem, czytelną i staranną prezentacją wyników w tabelach oraz poprawną ich interpretacją. Niepotrzebna jest jedynie prezentacja wyników na wykresach - jest to tylko powtórzenie zawartości tabel.

Dyskusja wyników jest obszerna. Doktorantka zestawia uzyskane wyniki z szeregiem aktualnych doniesień z literatury przedmiotu. Podkreśla również pewne ograniczenia przeprowadzonych badań. To, czego, moim zdaniem zabrakło, to jasno przedstawione wnioski. Co wynika z zaprezentowanych badań? Jakie są ich praktyczne implikacje? Co nowego wnoszą do podjętej problematyki? Autorka twierdzi, iż „wyniki mogą sugerować większą aktywność szlaku kynureninowego u pacjentów z nowotworem niż osób zdrowych, zaś niższą w porównaniu do osób z diagnozą zaburzeń depresyjnych nawracających”. Co daje nam ta wiedza? Nie mam też jasności, czy udało się odpowiedzieć na pytanie o możliwy wpływ wybranych elementów szlaku kynureninowego na nasilenie symptomów depresji (zawarty w celu badań).

Nie ulega jednak wątpliwości, że prezentowana praca po raz pierwszy opisuje zagadnienie dotyczące porównania ekspresji na poziomie mRNA i białka genów dla: TDO2, L-KYN, HK, KAT, AA, 3-HKYN, KYNA, QA w zaburzeniach depresyjnych nawracających i chorobie nowotworowej oraz ich zależności z nasileniem cech depresyjnych. Podsumowując, mimo moich uwag i wątpliwości, prezentowane badanie jest nowatorskie i prawdopodobnie pierwsze tego typu w Polsce.

Ogólna ocena pracy

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska prezentuje szereg słabych, ale i mocnych stron. Stąd jej recenzja była dla mnie dużym wyzwaniem. Ze względu na to, że mocnych stron jest nieco więcej, pracę oceniam pozytywnie.

Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej – znajomością analizowanych zagadnień, poprawnym warsztatem badawczym a także dociekliwością badawczą, umiejętnością formułowania hipotez, analizy i interpretacji wyników oraz pewną świadomością ograniczeń przeprowadzonych badań.

Sumując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym, wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani lek. Justyny Jasionowskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.


Joanna Miniszewska