Recenzja 1

Białystok, 29.08.2023r.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja pracy doktorskiej Justyny Jasionowskiej pt. „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

Rozprawa doktorska lek. Justyny Jasionowskiej dotyczy porównania metabolitów szlaku kynureninowego oraz objawów depresji u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi w stosunku do chorych poddanych terapii przeciwnowotworowej.

Diagnoza choroby nowotworowej, jest niezwykle silnym stresorem za równo dla samego pacjenta jak i dla jego bliskich, prowadząc do obniżenia nastroju. Poza tym, iż pacjent musi stawić czoła fizycznemu cierpieniu, musi również zmierzyć się z aspektem emocjonalnym samej diagnozy jak i często niepomyślnego rokowania. Najwyższy wskaźnik depresji obserwowano u pacjentów z nowotworem trzustki, części ustnej gardła i piersi. Piśmiennictwo wskazuje, że największym, pojedynczym

czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji w przebiegu choroby nowotworowej jest wywiad potwierdzający epizod tej choroby w przeszłości. Innymi istotnymi czynnikami ryzyka są młody wiek, niski status socjoekonomiczny oraz ból. Ponadto nadczynność/ niedoczynność tarczycy, anemia, guzy lub przerzuty do mózgu, glikokortykosteroidy, tamoxifen, interferon, leczenie antyandrogenowe, niektóre chemioterpeutyki jak winkrystyna, winblastyna, czy prokarbazyna, mogą zwiększać predyspozycje pacjenta do rozwinięcia depresji. Ponadto, badania wykazują, że umiarkowana lub ciężka depresja może być czynnikiem związanym ze skróceniem przeżycia pacjentów nowotworowych, ponieważ pacjenci ci mniej chętnie współpracują w terapii, ich pobyt w szpitalu przedłuża się, a jakość życia znacznie się obniża. Powyższe pokazują, że temat podjęty przez doktorantkę jest niezwykle istotny z punktu widzenia medycznego oraz społecznego.

Praca liczy 180 stron, zawiera 30 tabel, 32 ryciny/wykresy, piśmiennictwo oraz aneks z dokładnie przedstawioną metodologią, a także streszczenie w języku polskim i angielskim. Wstęp pracy jest jasny, zwięzły, uporządkowany i przedstawia podstawy związane z charakterystyką zaburzeń depresyjnych nawracających i wybranych czynników patogenetycznych, w tym znaczenie szlaku kynureninowego, a także związek zaburzeń depresyjnych z chorobami onkologicznymi.

Celem głównym pracy była ocena nasilenia objawów depresyjnych wśród pacjentów z diagnozą raka płuc, raka piersi oraz zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN), zwłaszcza w kontekście elementów szlaku kynureninowego. Oprócz powyższego celu, szczegółowymi celami pracy była ocena ekspresji genów wybranych elementów szlaku kynureninowego na poziomie mRNA oraz na poziomie białka, a także związek ekspresji tych genów z klinicznymi wykładnikami zaburzeń depresyjnych oraz zmiennymi socjodemograficznymi w grupach eksperymentalnych.

„Materiał i metody" lek. Justyna Jasionowska opisała satysfakcjonująco, uzupełniając opis tabelarycznie i rycinami, które są klarowne.

Badanie przeprowadzono łącznie u 156 osób, w tym 87 kobiet i 69 mężczyzn w wieku od 19 do 65 lat, średnia wieku ~43lat. Badanych podzielono na trzy grupy: 1- grupa eksperymentalna I -obejmowała 36 pacjentów z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym rakiem płuc lub rakiem piersi, bez przerzutów nowotworowych do ośrodkowego układu nerwowego, 2- grupa eksperymentalna II -42 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii oraz 3 - grupa -kontrolna 78 zdrowych osób. Oceny nasilenia objawów depresji dokonano poprzez wykonanie przez lekarza Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Z krwi dokonane zostały oznaczenia ekspresji genów na poziomie mRNA przy pomocy reakcji RT-PCR, zaś do oceny ekspresji na poziomie białka zastosowano metodę ELISA.

Autorka zaprezentowała wszystkie otrzymane wyniki dosyć dokładnie, posługując się adekwatnymi tabelami i rycinami.

Autorka w dyskusji skonfrontowała uzyskane wyniki z wynikami innych autorów w sposób dojrzały i szczegółowy i sformułowała na ich podstawie następujące wnioski:

1. Pacjenci nowotworowi uzyskali istotnie niższy średni wynik w skali HDRS, wskazujący na łagodne nasilenie objawów depresji, niż badani z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających, u których średni wynik w tej skali odpowiada granicy nasilenia umiarkowanego i ciężkiego objawów depresji.
2. Ekspresja na poziomie mRNA i białka genu TDO2, ekspresja na poziomie białka genu L-KYN, genu HK, genu AA, genu QA z wyjątkiem genu 3-HKYN w grupie eksperymentalnej I oraz grupie eksperymentalnej II jest istotnie wyższa niż w grupie porównawczej, co wskazuje na większą aktywność szlaku

kynureninowego, mierzonego przez jego neurodegeneracyjne produkty, u pacjentów z nowotworem oraz zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi w stosunku do osób zdrowych.

3. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w poziomie ekspresji genu neuroprotekcyjnego KYNA na poziomie białka między badanymi grupami, zaś nasilenie ekspresji genu KAT na poziomie mRNA i białka było istotnie wyższe u pacjentów z nowotworem oraz u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi niż u osób zdrowych.

4. U pacjentów z chorobą nowotworową wykazano kilka istotnych zależności między ekspresją genów dla wybranych elementów szlaku kynureninowego na poziomie białka i mRNA, a nasileniem objawów depresyjnych mierzonych wg skali HDRS, czego nie zaobserwowano u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających. Dodatkowo ekspresja większości analizowanych genów nie korelowała z wiekiem badanych.

Mam nieliczne uwagi do napisanej pracy. Jej tytuł mógłby być nieco uproszczony. Poza tym, wskazane byłoby bardziej praktyczne ujęcie wniosków. Te nieliczne uwagi do pracy zostały dokonane z obowiązku recenzowania i nie mają kardynalnego wpływu na całościową ocenę rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. Justynę Jasionowską znajdują pełne uzasadnienie, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy.

Rozprawa doktorska lek. Justyny Jasionowskiej 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, a więc spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom promocyjnym na stopień doktora.

W związku z tym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o **dopuszczenie** lek. Justyny Jasionowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o **wyróżnienie pracy** z racji na szczególną istotność jej wyników dla rozumienia roli zdrowia psychicznego w procesach nowotworowych i vice versa, a które zostały oparte o bardzo dobrze dobrane metody i grupy badawcze.

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

Dziekanat Wydziału Lekarskiego UM w Gdańsku
wpłynęło dnia 8.05.2013
podpis ZH