

Prof. dr hab. Joanna Twarowska – Hauser

Poznań, 15.03.2014

Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pana Lek. med. Jacka Radzika pt. „Ocena aktywności wybranych cytokin prozapalnych u osób z zaburzeniami depresyjnymi w zależności od wieku i farmakoterapii”

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Leszek

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu powołującą mnie do wypełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim Pana Jacka Radzika, przedkładam recenzję rozprawy przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pana prof. dr hab. Jerzego Leszka. Równocześnie pragnę stwierdzić, co następuje:

1. rozprawa doktorska Pana Jacka Radzika pt. „Ocena aktywności wybranych cytokin prozapalnych u osób z zaburzeniami depresyjnymi w zależności od wieku i farmakoterapii” stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnienia naukowego;
2. w przedstawionej do oceny rozprawie Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu psychiatrii;
3. lektura przedłożonej pracy potwierdza umiejętności Doktoranta do prowadzenia pracy naukowej.

Przygotowana przez Doktoranta rozprawa doktorska w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W uzasadnieniu tych ocen przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy doktorskiej.

I Uwagi ogólne

Zaburzenia depresyjne występują u około 15-20% populacji, stanowią zatem poważny problem medyczny oraz społeczny. Badania populacyjne wykazały, że zaburzenia psychiczne a w szczególności zaburzenia depresyjne wiążą się ze znacznym ryzykiem samobójstwa, dotyczy to około 15% chorych na depresję.

Etiologia zaburzeń depresyjnych nie jest do końca poznana, badania rodzin i bliźniąt potwierdziły znaczenie czynników genetycznych i środowiskowych w etiopatogenezie depresji – odziedziczalność (h) szacuje się na 31-42%. Na podstawie badań klinicznych i eksperymentalnych przedstawiono hipotezy patogenetyczne zaburzeń afektywnych. Wskazuje się, że patogeneza zaburzeń depresyjnych jest związana z układem monoaminergicznym, glutaminergicznym, osią stresu oraz z zaburzeniami plastyczności neuronalnej.

Wyniki badań klinicznych i badań na modelach zwierzęcych potwierdziły znaczenie układu immunologicznego w patogenezie depresji. U 1/3 chorych na depresję obserwowano podwyższony poziom markerów zapalnych, wykazano też zwiększone ryzyko występowania depresji w przebiegu chorób zapalnych, oraz ryzyko wystąpienia depresji u chorych leczonych cytokiną (interferon) (*Kirshnadas i Cavangh, 2012*). U ponad połowy chorych na depresję stwierdza się zaburzenia osi stresu, które mają wpływ na regulację aktywacji i uwalniania cytokin. Leki przeciwdepresyjne modulują funkcję cytokin poprzez wpływ na metabolizm serotoniny, oś stresu i poprzez wpływ na neurogenezę.

Wyniki badań klinicznych dotyczących poziomu cytokin w zaburzeniach depresyjnych są niejednoznaczne, często sprzeczne, co może być związane z heterogennym obrazem klinicznym choroby. Przypuszcza się, że zaburzenia immunologiczne mogą dotyczyć tylko pewnej podgrupy chorych z rozpoznaniem depresji. Wskazuje się zatem, że w badaniach klinicznych dotyczących cytokin istotne znaczenie może mieć szczegółowa analiza obrazu i przebiegu depresji, należy uwzględnić takie czynniki jak np. skuteczność terapii LPD (grupa „oporni na leczenie”), typ depresji (np. melancholiczna/nie-melancholiczna), płeć, wiek.

Badania kliniczne wskazują, że pierwszy przepisany LPD jest skuteczny tylko u 30% pacjentów. Dla lekarza bardzo potrzebne są zatem markery biologiczne (proteomiczne, genetyczne, epigenetyczne), które pomogłyby przy wyborze odpowiedniego leku dla indywidualnego pacjenta. Do potencjalnych markerów depresji i spersonalizowanego leczenia depresji zaliczyć należy cytokiny. Niewiele jest jednak publikacji dotyczących tego problemu, w pojedynczych badaniach wykazano np., że poziom TNF α może być predyktorem efektu terapeutycznego LPD.

W badaniach populacyjnych potwierdzono, że odpowiedź na lek jest cechą częściowo uwarunkowaną genetycznie. Badania farmakogenetyczne LPD, prowadzone w modelu badań asocjacyjnych genów kandydujących (wybranych w oparciu o hipotezy patogenetyczne depresji) oraz badań asocjacyjnych całego genomu, wskazały na znaczenie genów związanych z immunologiczną hipotezą depresji (gen kodujący interleukinę 1 beta, interleukinę 11). W badaniach tych stwierdzono, że wariant genu IL11 jest związany z efektem działania leku z grupy SSRI a nie ze skutecznością leku z grupy TLPD. Badania kliniczne dotyczące cytokin są zatem cenną wskazówką do poszukiwania genetycznych markerów związanych z depresją i farmakogenetyką LPD.

Recenzowana rozprawa doktorska p.t. „Ocena aktywności wybranych cytokin prozapalnych u osób z zaburzeniami depresyjnymi w zależności od wieku i farmakoterapii” poświęcona jest zatem doniosłemu teoretycznie i praktycznie problemowi markerów immunologicznych u chorych na depresję.

Dobór tematu rozprawy jest trafny. Dotychczasowe prace dotyczące poziomu cytokin u chorych na depresję są niejednoznaczne.

II Układ rozprawy i struktura podziału jej treści

Recenzowana rozprawa liczy 81 stron, składa się z kilku rozdziałów: wstęp, cel badań i hipotezy badawcze, opis metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia (w języku polskim i angielskim), załączniki, wykaz skrótów, piśmiennictwo- 119 pozycji. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne. Praca napisana jest w sposób bardzo jasny, ilustrowana jest wieloma, dobrze opisanymi rycinami, tabelami, wykresami, starannie opracowana pod względem edytorskim.

Przedstawiony układ rozprawy i struktura podziału jej treści nie budzi zastrzeżeń. Układ pracy jest skonstruowany prawidłowo i podporządkowany głównemu kierunkowi badań.

W rozdziale 1 **Wstępu** omawiane zostały badania immunologiczne w depresji a także relacje pomiędzy układem immunologicznym, hormonalnym i nerwowym. Przedstawiono też mechanizmy regulacyjne układu immunologicznego a w szczególności rolę cytokin. Doktorant przedstawił wyniki badań dotyczących cytokin w zaburzeniach depresyjnych.

W rozdziale 2 omówione zostały szczegółowo badania analizujące wpływ leków przeciwdepresyjnych na cytokiny.

W rozdziale 3 Doktorant przedstawił wyniki badań dotyczących wpływu wieku na aktywność cytokin.

Dane z piśmiennictwa zawarte we Wstępie wskazują na bardzo dobrą znajomość zagadnienia i merytoryczne przygotowanie do prowadzenia badań.

Celem badań była 1/ocena aktywności badanych cytokin w grupie osób zdrowych i chorych na zaburzenia depresyjne; 2/porównanie aktywności badanych cytokin w grupie badanej w zależności od stosowanej farmakoterapii; 3/ocena zależności pomiędzy wiekiem chorych a aktywnością badanych cytokin w grupie osób chorych.

Przedstawiono dwie **hipotezy** badawcze: 1/ aktywność wybranych cytokin prozapalnych po leczeniu może być wyrazem redukcji odpowiedzi immunologicznej obserwowanej w remisji; 2/ zmiana aktywności cytokin prozapalnych u chorych przed i po okresie farmakoterapii może stanowić potencjalny efekt wpływu leków na układ immunologiczny.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono grupę **osób badanych** oraz **metodę** badań. Do badań włączono 97 chorych leczonych w Dolnośląskim Centrum Zdrowia Psychicznego. Grupę kontrolną stanowiło 47 osób zdrowych psychicznie i somatycznie. Pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu. Kryterium włączenia do badań było rozpoznanie zaburzeń depresyjnych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (wg. kryteriów ICD-10 oraz wyników skal klinicznych). Doktorant szczegółowo opisuje kryteria wykluczające z udziału w badania tj. współwystępowanie chorób somatycznych i neurologicznych, używanie substancji psychoaktywnych, podwyższone OB.

Drugie badanie kliniczne oraz pobranie krwi wykonano u 45 chorych po 4-8 tygodniach terapii, w okresie remisji depresji. 16 osób wykluczono z badania.

Dla oceny wpływu farmakoterapii na poziom cytokin wyodrębniono podgrupę chorych u których stosowano LPD tzw. „nowej generacji” (citalopram n=4, fluoksetyna n=25; fluwoksamina n=3; tianeptyna n=4; mianseryna n=5; sertralina n=5; wenlafaksyna n=7) oraz podgrupę chorych u których stosowano

leki „starej generacji” tj. TLP (amitryptylina n=12; doksepina n=15; imipramina n=1).

Pacjentów podzielono też na dwie grupy wiekowe: podgrupa chorych w wieku 18-59 lat oraz podgrupa chorych w wieku powyżej 59 lat.

Należy podkreślić, że przyjęte kryteria włączenia chorych do badań (epizod depresji nawracającej o co najmniej umiarkowanym nasileniu, współwystępowanie chorób, które mogą mieć wpływ na poziom cytokin prozapalnych) są w pełni uzasadnione i świadczą o doskonałym warsztacie naukowym Doktoranta.

Metoda oceny stanu psychicznego osób badanych obejmowała: skalę depresji HDRS oraz MADRS. Przy badaniach dotyczących farmakoterapii wydaje się, że warto byłoby też zastosować skalę dotyczącą objawów ubocznych/niepożądanych.

Oznaczanie cytokin wykonano w Laboratorium Immunochemii Ogólnej Zakładu Immunochemii w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Hirszfelda we Wrocławiu. Poziom cytokin IL-1 β , IL6, TNF α oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Metodologia badań i analizy statystyczne nie budzą żadnych wątpliwości.

Wyniki badań przedstawiono w ośmiu podrozdziałach.

Analiza poziomu prozapalnych cytokin IL-1 β , IL6, TNF α wykazała, że ich poziom w grupie kontrolnej i w grupie chorych nie różnił się w sposób istotny statystycznie.

Porównanie poziomu cytokin w grupie kontrolnej i badanej przed leczeniem nie wykazała różnic istotnych statystycznie, choć odnotowano, że poziom IL-1 β , IL6, był nieznacznie wyższy w grupie kontrolnej.

Kolejny etap analiz dotyczył porównania poziomu prozapalnych cytokin w grupie chorych przed i po leczeniu. Nie stwierdzono w tym przypadku różnic istotnych statystycznie. Obserwowano jednak wyższy poziom IL6, TNF α u chorych po farmakoterapii (co może sugerować immunostymulujące działanie LPD).

Doktorant analizował poziom cytokin w grupie chorych (przed i po leczeniu) w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki tych analiz nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

W kolejnym etapie badań analizowano poziom cytokin prozapalnych w zależności od stosowanej farmakoterapii LPD (60% chorych było leczonych

LPD nowej generacji; 40% TLP). Nie uzyskano w tych analizach różnic istotnych statystycznie.

Doktorant analizował też wpływ wieku na poziom cytokin, w grupie chorych nie obserwowano zależności istotnych statystycznie. Wydaje się, że warto byłoby przeprowadzić tego typu analizę także w grupie kontrolnej.

W „Dyskusji” Doktorant krytycznie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do danych z piśmiennictwa. Pan doktor Jacek Radzik wskazuje na problemy metodologiczne związane z badaniem poziomu cytokin prozapalnych u chorych na depresję. Dyskusja świadczy o doskonałej znajomości zagadnienia i dużej rzetelności naukowej.

Pracę kończą wnioski nawiązujące do celu badań i hipotez badawczych.

Uwagi:

Należałoby opisać bardziej szczegółowo w jaki sposób rekrutowano osoby należące do grupy kontrolnej.

Należałoby wskazać jak definiowana jest „remisja” w oparciu o skale kliniczne (wartości)

W rycinach 7-9 niejasny jest komentarz: „Liczba Pacjentów”

Warto podać informacje dotyczące stosowania innych leków np. leki nasenne - dotyczy to okresu zarówno przed włączeniem do badania jak i w czasie trwania badania.

Jak słusznie podkreśla Doktorant depresja jest heterogenną kategorią diagnostyczną, wydaje się zatem wskazane podanie charakterystyki dotyczącej obrazu i przebiegu choroby. W kontekście badań immunologicznych do czynników klinicznych należy zaliczyć w szczególności: płeć, wiek początku choroby, obciążenie rodzinne zaburzeniami psychicznymi a także czas trwania choroby. Celowa też wydaje się analiza zależności między wynikami badań immunologicznych a psychopatologią depresji (oceniana eg. HDRS, MADRS).

Uwagi te, głównie natury redakcyjnej nie mają istotnego wpływu na wysoką ocenę pracy.

Konkluzja

Recenzowana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie przez jego Autora problemu naukowego z zakresu psychiatrii. Merytoryczna zawartość rozprawy wskazuje, że Autor posiada ogólną wiedzę w dziedzinie psychiatrii oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana Jacka Radzika spełnia wymagania, o których mowa w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o tytule i stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595 ze zm.)

Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną w zakresie podjętej problematyki, potrafił samodzielnie zaprojektować badanie i poprawnie przeanalizować jego wyniki. Uzyskane rezultaty mają oryginalną wartość naukową i praktyczną. Z tego powodu stawiam wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Jacka Radzika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

