

dr hab. n. med. Jolanta Masiak
Samodzielna Pracownia Badań Neurofizjologicznych
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Głuska 1
20-439 Lublin

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Przemysława Sołka p.t. „Wykorzystanie komórkowego modelu do badań *in vitro* mechanizmów toksyczności leków przeciwdepresyjnych o różnym profilu działań niepożądanych”.

Promotor: Prof. dr hab. Marek Koziorowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Sowa-Kućma

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie powołującą mnie do wypełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim mgr Przemysława Sołka przedkładam recenzję rozprawy przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pana Prof. dr hab. Marka Koziorowskiego. Równocześnie pragnę stwierdzić, co następuje:

rozprawa doktorska mgr Przemysława Sołka p.t. „Wykorzystanie komórkowego modelu do badań *in vitro* mechanizmów toksyczności leków przeciwdepresyjnych o różnym profilu działań niepożądanych” stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnienia naukowego;

1. w przedstawionej do oceny rozprawie Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną przedmiotu;
2. 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.

1. Uwagi ogólne

Aktualnie leczenie wielu zaburzeń psychicznych jest leczeniem objawowym. Stąd konieczne jest stosowanie farmakoterapii przez długi czas – nawet całe życie pacjentów. Wśród leków które zapewniają osobom cierpiącym na zaburzenia psychiczne ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów psychopatologicznych jak: obniżenie nastroju, lęk, czy objawy bulimii czy natręctw są leki z grupy leków określanych jako przeciwdepresyjne. Jest to grupa różnorodna pod względem budowy chemicznej. Także działania niepożądane leków zaliczanych do tej grupy są zróżnicowane. Bardzo ważnymi klinicznie działaniami leków także w odniesieniu do leków przeciwdepresyjnych jest ich oddziaływanie na funkcje seksualne, szczególnie kiedy pacjenci ze względu na doświadczane zaburzenia powinni przyjmować te leki przez długi czas. Tak samo ważne jest oddziaływanie przyjmowanych leków na komórki rozrodcze osób, które przyjmują te leki, co może wpływać na możliwości prokreacyjne pacjentów a także na stan zdrowia dzieci, których rodzice przed poczęciem dziecka i w czasie przyjmowali wspomniane leki. Stąd podjęte przez autora badania mają bardzo dużą wartość kliniczną. Szczególnie, że dotąd tak szczegółowe badania w tym zakresie nie były prowadzone.

2. Uwagi szczegółowe

Przedstawiona rozprawa doktorska liczy łącznie z piśmiennictwem i załącznikami 142 strony. Praca podzielona jest na części: Streszczenie - 4 strony (w języku polskim i angielskim), Wykaz skrótów - 3 strony, Wstęp - 9 stron, Cel i hipoteza badawcza - 1 strona, Materiały i metody - 24 strony,

Wyniki - 79 stron, Dyskusja -15 stron, Wnioski - 1 strona, Piśmiennictwo - 12 stron. Zamieszczono też streszczenie w języku polskim i angielskim. Została zachowana właściwa proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne. Praca napisana jest w sposób bardzo jasny, starannie opracowana pod względem edytorskim.

We Wstępie dysertacji, składającym się z 3 podrozdziałów Autor dokonał przeglądu istniejącego piśmiennictwa tematu, przedstawił: definicje depresji, opisał podział i mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych, opisał działania niepożądane związane z działaniem leków przeciwdepresyjnych.

W części badawczej Doktorant przedstawia cztery cele badawcze, które mają uzupełnić braki w istniejącej wiedzy. W rozdziale Materiały i metody opisał bardzo szczegółowo eksperymenty badawcze. Przeprowadzone badania to: eksperymenty hodowli komórkowych *in vitro* i bardzo nowoczesne techniki badawcze jak: ocena aktywności metabolicznej komórek, oznaczanie równowagi redoks, ocena zmian morfologicznych, analiza przemian energetycznych komórek, analiza profilu cyklu komórkowego, analiza ekspresji genów na poziomie mRNA, analiza poziomu syntezy wybranych białek, analiza uszkodzeń DNA komórek, ocena żywotności komórek, lokalizacja receptora alfa-2-adrenergicznego oraz transportera serotoniny metodą immunohistochemiczną oraz immunofluorescencyjną. Analizę statystyczną wyników badań wykonano z zastosowaniem programu GraphPadPrism ver. 6.0. Zastosowano odpowiednie metody statystyczne.

W rozdziale Dyskusja autor porównał uzyskane wyniki badań własnych z danymi z piśmiennictwa w sposób systematyczny. Podsumowanie dyskusji świadczy o znajomości zagadnienia i dużej rzetelności naukowej. Sformułowane wnioski są adekwatne do uzyskanych wyników.

Bardzo istotnym wnioskiem byłoby przedstawienie porównania poszczególnych leków w odniesieniu do reprotoksyczności wobec męskiego układu rozrodczego. Ważnym klinicznie wnioskiem jest wskazanie na możliwy nowy mechanizm prawdopodobnie odpowiedzialny za obniżenie męskiej płodności na skutek farmakotoksycznego działania badanych leków przeciwdepresyjnych.

Z obowiązku recenzenta załączam listę drobnych uwag redakcyjnych: leki przeciwdepresyjne w psychiatrii mają szersze zastosowanie niż tylko leczenie epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego wspomnianego we wstępie rozprawy. W połączeniu ze stabilizatorami nastroju leki przeciwdepresyjne mogą być stosowane do leczenia epizodów depresyjnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Aktualnie standardy leczenia zaburzeń lękowych wskazują na zasadność leczenia lekami przeciwdepresyjnymi tych zaburzeń jako leczenia pierwszego rzutu. Leki przeciwdepresyjne są także stosowane do leczenia zaburzeń snu. Fluoksetyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia bulimii. Stąd wartość aplikacji klinicznych wyników przeprowadzonych przez doktoranta badań wydaje się mieć znacznie szerszy wymiar niż wspomniana we wstępie depresja. Używane przez autora określenie „antydepresanty” jest kalką języka angielskiego w języku polskim w literaturze przedmiotu warto stosować określenie leki przeciwdepresyjne. Zaskakujące jest włączenie do powyższego badania olanzapiny jako leku przeciwdepresyjnego. Olanzapina zaliczana jest przecież do grupy atypowych neuroleptyków choć jest stosowana w leczeniu depresji. W kolejnych badaniach autor mógłby włączyć do badanych leków bupropion, trazodon, tianeptyna, agomelatyna, wortioksetyna czy moklobemidu– leki te w charakterystykach produktu leczniczego przedstawiane są jako substancje nie wpływające negatywnie na funkcje seksualne interesujące byłoby ich porównanie ze zbadanymi przez autora lekami.

Uwagi nie zmniejszają wartości merytorycznej zarówno przeprowadzonych badań, analiz jak i wnioskowania.

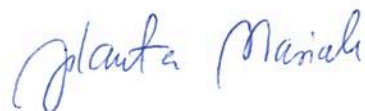
Uważam, że przedstawioną pracę należy uznać za wyróżniającą się.

PODSUMOWANIE I WNIOSEK

Reasumując pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr Przemysława Sołka p.t.: „Wykorzystanie komórkowego modelu do badań *in vitro* mechanizmów toksyczności leków przeciwdepresyjnych o różnym profilu działań niepożądanych”.

- 1 Stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnienia naukowego;
- 2 W przedstawionej do oceny rozprawie Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu psychiatrii;
- 3 Recenzowana rozprawa doktorska potwierdza umiejętności Doktoranta do prowadzenia pracy naukowej;
- 4 Badanie zaprezentowane w rozprawie doktorskiej jest oryginalne i powinny być kontynuowane
- 5 Przygotowana praca w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, o dopuszczenie mgr Przemysława Sołka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie przedstawiam wniosek o jej wyróżnienie ze względu na nowatorski charakter badań.

dr hab. n. med. Jolanta Masiak



Lublin 2019-08-14