



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr Kingi Kamińskiej
pt. „Interakcja wybranych leków przeciwdepresyjnych z L-DOPA
w doświadczalnym modelu choroby Parkinsona”**

Praca doktorska wykonana w Zakładzie Neuropsychofarmakologii Instytutu Farmakologii
im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
(promotor: dr hab. Elżbieta Lorenc-Koci)

Badania opisane w pracy zostały zrealizowane w ramach funduszy projektu „Depresja – Mechanizmy – Terapia” współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego. Innowacyjna Gospodarka nr. ... oraz ze środków przeznaczonych na działalność statutową Zakładu Neuropsychofarmakologii IF PAN. Stypendium doktoranckie sfinansowano w ramach dotacji KNOW MNiSzW.

Choroba Parkinsona (chP) jest ciężką chorobą neurodegeneracyjną związaną z upośledzeniem wielu układów neuroprzekaźników. W obrazie klinicznym poza charakterystycznymi objawami ruchowymi występują objawy neuropsychiatryczne takie jak między innymi depresja. Patofizjologia depresji towarzyszącej chP jest trudna, może być wtórną do zmian neuroanatomicznych spowodowanymi zmianami neurodegeneracyjnymi lub reakcją na stres psychospołeczny i niepełnosprawność.

Rozprawa doktorska ma typowy układ i jest bardzo starannie przygotowana. Liczy 165 stron maszynopisu w tym rozbudowane 27 rycin i 15 tabel, zawiera wyniki zawarte w rozprawie doktorskiej zamieszczone w trzech publikacjach, następnie SPIS TREŚCI: streszczenie, summary, wstęp zawierający omówienie choroby Parkinsona (występowanie, symptomy i zmiany neuropatologiczne). Kolejno omówiono metabolizm dopaminy, L-DOPA jako złoty standard, chP i depresja, terapia depresji w chP, modulowanie działania L-DOPA

oraz zwierzęce modele chP. Następnie przedstawiono materiał i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie i wnioski, bibliografię oraz wykaz stosowanych skrótów.

W obszernym wstępie zostały przedstawione między innymi informacje dotyczące neuropatologicznego podłoża odpowiedzialnego za zmiany prowadzące do obumierania neuronów dopaminergicznych i spadki poziomu dopaminy. Uszkodzenia dotyczą również neuronów noradrenergicznych, serotoninergicznych oraz cholinergicznych. Osłabienie przewodnictwa dopaminergicznego w konsekwencji prowadzi do przewagi funkcjonalnej układu cholinergicznego i glutaminergicznego oraz zaburzeń układu GABA-ergicznego. We wczesnych stadiach chP pojawiają się ciała Lewiego oraz zaburzenia ciśnienia ortostatycznego, węchu i snu. Degeneracja neuronów dopaminergicznych powoduje pojawienie się motorycznych. W późniejszych stadiach choroby mogą wystąpić zaburzenia nastroju depresja, halucynacje wzrokowe oraz demencja.

L-DOPA (prekursor dopaminy) jest najczęściej stosowanym i najskuteczniejszym lekiem przeciwparkinsonowskim. W terapii depresji w chP należą trójktywne leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Autorka kolejno omawia zarówno zalety pozostałych leków stosowanych w chP, jak również ich działania niepożądane.

Jest wiele modeli zwierzęcych, jednak żaden nie odzwierciedla wszystkich charakterystycznych zmian chP. Na zakończenie wstępu zostały charakteryzowane zastosowanie substancji neurotoksycznych między innymi MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydrop-rydyna), 6-OHDA (6-hydroksydopamina), rotenon i lipolisacharyd (LPS).

Cele pracy

Opracowanie eksperymentalnego modelu zaawansowanej chP z współistniejącym zachowaniem typu depresyjnego.

Zbadanie wpływu wybranych leków przeciwdepresyjnych w interakcji z L-DOPA na parametry motoryczne i biochemiczne w opracowanym modelu.

Materiały i metody

Badania doświadczalne wykonano zostały właściwie dobrane do założonych celów i odpowiednio opisane. W pracy wykorzystano wiele metod (opracowanie eksperymentalnego modelu zaawansowanej chP z współistniejącym zachowaniem typu

depresyjnego, badania wpływu wielokrotnych podań leków przeciwdepresyjnych w interakcji z L-DOPA na parametry motoryczne i biochemiczne w opracowanym modelu, operacje stereotaktyczne, podania systemowe substancji, badania behawioralne, wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), i autoradiografia) wymagające dużej wiedzy i nakładu pracy.

Wyniki

zostały wyczerpująco przedstawione, poddane odpowiednio dobranej analizie statystycznej oraz omówione z uwzględnieniem światowego piśmiennictwa (ponad 240 pozycji).

Dyskusja

bardzo dobrze świadczy o wiedzy Doktorantki. Doktorantka podkreśla użyteczność szczurzego modelu z podaniem 6-OHDA do prążkowiec, istoty czarnej i do pęczka przysiódkowego przodomózgowia (MFB) w badaniach nad chorobą Parkinsona z współistniejącymi objawami przypominającymi depresję.

Kolejno analizuje interakcję wybranych leków przeciwdepresyjnych z lewodopą, parametry motoryczne i biochemiczne oraz omawia wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych w kombinacji lewodopa na funkcje psychiczne. Podanie lewodopa jest najpowszechniejszym i najskuteczniejszym sposobem leczenia objawów ruchowych w chP, ale prawdopodobnie nie ma wpływu na poprawę nastroju. Czynnikiem decydującym o skuteczności skojarzonej terapii wydaje się zastosowanie we wczesnej fazie choroby, leków przeciwdepresyjnych o profilu noradrenergicznym i właściwościach neuroprotektoryjnych.

W badaniach autoradiograficznych analizowano wpływ wielokrotnych podań amitryptyliny łącznie z lewodopą na wiązania znakowanych ligandów do transporterów monoamin.

Dyskusję Autorka podsumowuje ostrożnym zakończeniem: ... „analiza porównawcza modulującego wpływu łącznych podań amitryptyliny i lewodopa na wiązanie transportera serotoniny oraz na tkankowe stężenia monoamin w strukturach limbicznych po stronie ipsilateralnej wydaje się wskazywać, że w późnym stadium choroby skuteczność skojarzonej terapii w poprawie zdrowia psychicznego pacjentów może być raczej niewielka. Z drugiej strony, ta sama analiza przeprowadzona w tych strukturach po stronie kontralateralnej, sugeruje że w przypadku mniej zaawansowanego procesu zwyrodnieniowego, takie

skojarzone leczenie może poprawić równowagę między zewnątrzkomórkowymi, funkcjonalnymi pulami monoamin, co może mieć pozytywny wpływ zarówno na stan psychiczny, jak i na poprawę funkcji motorycznych pacjentów z chorobą Parkinsona.”

Wnioski

Najważniejszym wydaje się być wniosek przedstawiony jako pierwszy:

Opracowany model zaawansowanej choroby Parkinsona ze współistniejącym zachowaniem typu depresyjnego wywołanym jednostronnym podaniem 6-hydroksydopaminą (6-OHDA) w dawce 16mg/4 ul do pęczka przyśrodkowego przodomózgowia bez osłony dezypraminy stanowi wiarygodny model tej choroby, który może służyć do badania skuteczności terapii lewodopą (L-DOPA) w interakcji z lekami przeciwdepresyjnymi.

Na podstawie uzyskanych wyników można sugerować, że leki antydepresyjne o podobnej sile hamowania serotoniny i noradrenaliny oraz amitrypiny mają bardziej korzystny wpływ na aktywność lokomotoryczną indukowaną lewodopą niż leki antydepresyjne hamujące głównie wychwyt zwrotny noradrenaliny takie jak dezypramina.

W pozbawionym unerwienia dopaminergicznego prążkowie za wychwyt zwrotny dopaminy pochodzącej z L-DOPA odpowiedzialny jest transporter serotoniny (SERT), podczas gdy w istocie czarnej zarówno SERT, jak i transporter noradrenaliny. Hamowanie funkcji tych transporterów przez amitrypinę może poprawić działanie dopaminy na receptory postsynaptyczne i w konsekwencji funkcje motoryczne.

Zamierzone cele pracy zostały osiągnięte.

Nie wnoszę żadnych merytorycznych zastrzeżeń do recenzowanej pracy.

Praca doktorska mgr Kingi Kamińskiej przynosi nowe, oryginalne informacje i świadczy o naukowej dojrzałości autorki. Według mojej opinii w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. 2016, poz. 882.) stawianym pracom doktorskim. W związku z powyższym zwracam się z wnioskiem do Wysockiej Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie o dopuszczenie mgr Kingi Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Warszawa 31.10.2023r.

prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski

Jednocześnie pragnę zgłosić

Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Kingi Kamińskiej.

Wyniki zawarte w rozprawie doktorskiej przynoszą nowe i oryginalne informacje. Wykorzystano w nich wiele metod wymagających dużej wiedzy i nakładu pracy. Zostały opublikowane zostały w trzech czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Doktorantka była pierwszą autorką we wszystkich tych pracach. Wyniki rozszerzają naszą wiedzę o patomechanizmie choroby Parkinsona oraz w przyszłości mogą być pomocne w terapii tej choroby.

Praca doktorska była współfinansowana przez Unię Europejską oraz ze środków przeznaczonych na działalność statutową Zakładu Neuropsychofarmakologii Instytutu Farmakologii PAN.

Stypendium doktoranckie sfinansowane w ramach dotacji KNOW ufundowanej przez MNiSW

Warszawa, 31. 10. 2023 r.



prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski