

Prof. dr hab. Jerzy Samochowiec

Szczecin 2020-07-14

Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie

Broniewskiego 26

71 - 460 Szczecin

### Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Mai Krefft

#### „Zespół Pradera-Williego – neurorozwojowa koncepcja immunologiczno-zapalnych zaburzeń psychotycznych”

Zespół Pradera-Williego (ang. Prader-Willi Syndrome, PWS) jest rzadkim zespołem dysmorficznym, kojarzonym dotychczas z monstrualną otyłością wynikającą z niepoohamowanego łaknienia. Za jego etiologię odpowiada utrata materiału genetycznego pochodzenia ojcowskiego powstała przede wszystkim w dwóch mechanizmach: delecji (75%) oraz matczynej uniparentalnej disomii (ang. maternal uniparental disomy, mUPD) (20%). W PWS często dochodzi do rozwoju szeregu zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń psychotycznych, których rozpowszechnienie może sięgać nawet 50% w tej grupie pacjentów. Zaburzenia psychiczne często pojawiają się również w przebiegu zespołu DiGeorge'a (ang. DiGeorge Syndrome, DGS), który jest najczęstszym zespołem mikrodelecyjnym. Zarówno w PWS, w DGS jak i wielu zaburzeniach psychicznych spotyka się szereg zaburzeń metabolicznych oraz podprogowy stan zapalny.

Podstawą pracy doktorskiej był cykl trzech publikacji:

1. Krefft M., Frydecka D., Adamowski T., Misiak B. From Prader-Willi Syndrome to Psychosis: Translating Parent-Of-Origin Effects Into Schizophrenia Research. *Epigenomics* 2014; 6(6):677-88.

Punktacja: IF=4.404, MNiSW/KBN: 40.000.

2. Krefft M., Frydecka D., Śmigiel R., Misiak B. Metabolic Parameters in Patients with Prader-Willi Syndrome and DiGeorge Syndrome with Respect to Psychopathological Manifestation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020; 16:457-463.

Punktacja: IF= 2.228; MNiSW/KBN: 70.000.

3. Krefft M., Frydecka D., Zalsman G., Krzystek-Korpacka M., Śmigiel R., Gębura K., Bogunia-Kubik K., Misiak B. A pro-inflammatory phenotype is associated with behavioural traits in children with Prader-Willi syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2020; doi: 10.1007/s00787-020-01568-7

Punktacja: IF= 3,74; MNiSW/KBN: 100.000.

Sumaryczny Impact Factor: 10,372

Sumaryczna liczba pkt. MNiSW/KBN: 210

Celem pierwszej pracy przeglądowej było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy nt. psychopatologii PWS oraz patomechanizmu współwystępujących zaburzeń psychotycznych. Autorka dokonała oceny literatury oraz zaproponowała kierunki dalszych badań.

W drugiej pracy Doktorantka przeprowadziła analizę parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej u pacjentów z PWS oraz DGS w odniesieniu do objawów psychopatologicznych.

W trzeciej pracy dokonano analizy stężeń markerów zapalnych u pacjentów z PWS oraz u osób zdrowych oraz podjęto próbę wykazania związku pomiędzy tymi parametrami a nasileniem objawów psychopatologicznych u pacjentów z PWS.

Dysertacja zawarta jest na 59 stronach. Po streszczeniu w języku polskim i angielskim następują kolejno Wstęp, Założenia i cele pracy, Materiał i metody badań, Wykaz cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, Podsumowanie wyników oraz Załączniki (informację o źródłach finansowania, oświadczenia współautorów prac, nota biograficzna autora oraz wykaz publikacji autora). Na wstępie Autorka opisała Zespół Pradera-Williego, jego ogólną charakterystykę, profil behawioralny i zaburzenia psychiczne oraz koncepcje etiologii zaburzeń psychicznych w tym Zespole.

Piśmiennictwo zawiera 27 polskich i zagranicznych pozycji, zostało dobrane prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia.



Głównym celem badawczym było porównanie parametrów immunologiczno-zapalnych oraz metabolicznych u pacjentów z PWS, z DGS i osób zdrowych.

Dodatkowym celem było zbadanie związku pomiędzy odpowiedzią immunologiczno-zapalną i parametrami metabolicznymi a manifestacją psychopatologiczną PWS i DGS.

Do badania zakwalifikowanych zostało 20 dzieci z PWS oraz 18 dzieci z DGS (rekrutacja przeprowadzona była wśród pacjentów Katedry Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Osobom z Zespołem Pradera-Williego i Stowarzyszenia 22q11 Polska). Stanowiły one grupę pacjentów wysokiego genetycznego ryzyka rozwinięcia zaburzeń psychicznych, w tym psychotycznych. Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci bez rozpoznanego zespołu genetycznego, odpowiednio dobranych pod względem wieku i płci i wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Nasilenie objawów psychopatologicznych zostało określone na podstawie Kwestionariusza Zachowań Dziecka w grupie wiekowej 6-18 lat (ang. Child Behavior Checklist, CBCL). U wszystkich zakwalifikowanych osób zostały wykonane pomiary antropometryczne, obejmujące wzrost, wagę, wskaźnik masy ciała, obwód pasa i obwód bioder, oraz pomiary ciśnienia tętniczego. Od pacjentów uczestniczących w badaniu pobrane zostały próbki krwi, w których określono stężenie markerów immunologiczno-zapalnych, a także podstawowych parametrów metabolicznych (glukoza, insulina i lipidogram).

Badanie zostało sfinansowane w ramach grantu PRELUDIUM przyznawanego przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce (nr UMO-2015/17/N/NZ5/00148).

Analizy statystyczne wyników wykonano z wykorzystaniem pakietu SPSS (ang. Statistical Package for Social Sciences) w wersji 20.

Doktorantka sformułowała następujące wnioski płynące z wyników jej badań:

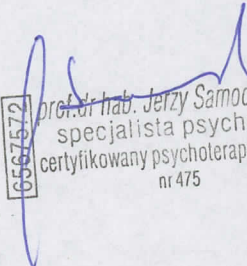
1. Badania genetyczne i epigenetyczne wskazują na potencjalne istnienie wspólnego molekularnego podłoża rozwoju zarówno PWS jak i zaburzeń psychotycznych.
2. Pacjenci z PWS w porównaniu do pacjentów z DGS mają wyższy poziom insuliny, cholesterolu nie- HDL oraz wyższe wskaźniki HOMA-IR.
3. Pacjenci z PWS mają wyższe nasilenie objawów psychopatologicznych w porównaniu do pacjentów z DGS.

4. Zaburzenia myślenia mierzone skalą CBCL związane są z istotnie wyższym poziomem insuliny i wyższymi wartościami HOMA-IR.
5. Pacjenci z PWS charakteryzują się wyższym poziomem IL-1 $\beta$  oraz IL-13 w porównaniu do osób z grupy kontrolnej niezależnie od wieku, płci i obwodu pasa.
6. Wyższy poziom IL-1 $\beta$  oraz IL-13 u pacjentów z PWS związany jest z większym nasileniem niektórych objawów psychopatologicznych.

Do pracy nie mam większych uwag merytorycznych: napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno. Opiniowana jednak nie uniknęła błędów redakcyjnych (np. brak pełnych danych w wykazie publikacji Autora), które jednak nie wpływają na jakość merytoryczną pracy.

Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego przez Doktorantkę. Imponuje poziom wykonanych badań, merytoryczny opis i opublikowanie cyklu w prestiżowych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania (IF).

Zatem w końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska **lek. Mai Krefft „Zespół Pradera-Williego – neurorozwojowa koncepcja immunologiczno-zapalnych zaburzeń psychotycznych”** w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Mai Krefft do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy „cum laude”.

  
prof. dr hab. Jerzy Samochowiec  
specjalista psychiatra  
certyfikowany psychoterapeuta PTP  
nr 475