



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Zakład Genetyki w Psychiatrii
Katedry Psychiatrii

Kierownik: dr hab. n. med. Joanna Pawlak
ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 8547 640, +48 61 8547 641
fax. +48 61 8547 663

RN-BM/947/2020

Poznań, dnia 7.08.2020r.

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak
Zakład Genetyki w Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani lek med. Mai Krefft

**pt. „Zespół Pradera-Williego – neurorozwojowa koncepcja
immunologiczno-zapalnych zaburzeń psychotycznych”**

Promotor: dr hab. n. med. Dorota Frydecka

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Błażej Misiak

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji, opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, w których Doktorantka jest pierwszym i wiodącym autorem. Pierwsza praca zatytułowana "From Prader-Willi Syndrome to psychosis: translating parent-of-origin effects into schizophrenia research" została opublikowana w czasopiśmie Epigenetics w 2014 roku (IF=4,404). Kolejne prace: "Metabolic parameters in patients with Prader-Willi Syndrome and DiGeorge Syndrome with respect to psychopathological manifestation" w czasopiśmie Neuropsychiatric Disease and Treatment (IF=2,228) oraz „A pro-inflammatory phenotype is associated with behavioural traits in children with Prader-Willi syndrome" w czasopiśmie European Child and Adolescent Psychiatry (IF=3,740) opublikowano w 2020 roku. Łączna punktacja cyklu wynosi 40 + 170 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (odpowiednio wg punktacji przed oraz po zmianach w 2019 roku), a sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 10,372.

Na początku rozprawy Doktorantka zamieściła podziękowania, spis treści oraz polsko- i anglojęzyczne streszczenia cyklu publikacji stanowiących podstawę do nadania stopnia doktora.

Następnie czytamy wstęp omawiający charakterystykę zespołu Pradera-Williego z uwzględnieniem teorii etiopatologicznych zaburzeń psychicznych występujących w jego przebiegu oraz cele prac ujętych w cyklu. Kolejno były to przegląd literatury dotyczącej psychopatologii w zespole Pradera-Williego, porównanie parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej w zespole Pradera-Williego i zespole DiGeorga oraz

porównanie markerów odpowiedzi immunologicznej i stanu zapalnego w zespole Pradera-Williego i u osób zdrowych.

Doktorantka krótko omawia zgromadzony materiał biologiczny i kliniczny, metody badań biochemicznych i analizy statystycznej oraz wyszczególnia publikacje tworzące jednotematyczny cykl. Następnie rozprawa zawiera teksty trzech publikacji stanowiących podstawę nadania stopnia naukowego doktora. Po treści artykułów zamieszczono zwięzły komentarz dotyczący najważniejszych wyników i sześć wniosków płynących z publikacji.

W opracowaniu Doktorantka zamieściła listę najważniejszej literatury, informację o źródle finansowania badań oraz oświadczenia współautorów prac wskazujące na wiodący wkład Doktorantki w prowadzenie badań i przygotowanie publikacji. Prace powstały w ramach grantu Preludium, którego Doktorantka była kierownikiem w latach 2016-2020.

Na końcu rozprawy znajduje się nota biograficzna i wykaz publikacji Doktorantki, których poza cyklem ukazało się cztery. Nie zamieszczono osobnego wykazu skrótów, które są objaśniane w tekście.

Dokonując oceny przedstawionej rozprawy w pierwszej kolejności odniosę się do wyboru i sformułowania jej tematu. Badania genetyczne dotyczące zaburzeń psychicznych prowadzone są od kilkudziesięciu lat. Jednak obecnie dużo uwagi poświęca się objawom i zaburzeniom psychicznym w identyfikowanych wcześniej zespołach genetycznych, które wiązano pierwotnie głównie z niepełnosprawnością intelektualną i autyzmem. Doktorantka podjęła tematykę zespołu Pradera-Williego (Prader-Willi syndrome, PWS) w kontekście objawów psychotycznych, co wnosi znaczące nowe treści do literatury zagadnienia. Dzięki postępowi technologicznemu, jaki dokonał się w biologii molekularnej znacznie wzrosły możliwości badania licznych grup pacjentów i zwrócono uwagę na rolę mutacji, na przykład o charakterze delecji lub typu CNV (copy number variants) w zaburzeniach psychicznych. W ten współczesny nurt wpisuje się przedstawiona rozprawa. Publikacje wchodzące w jej zakres nawiązują także do zespołu DiGeorga (DGS), który wśród zespołów genetycznych wiąże się najwyższym ryzykiem rozwoju schizofrenii, ale się do niej nie ogranicza. Wskazanie przez Doktorantkę na neurorozwojową koncepcję zaburzeń psychotycznych świadczy o wnikliwej analizie zagadnienia z punktu widzenia roli genów i mechanizmów epigenetycznych w kształtowaniu predyspozycji do choroby i rozwoju jej objawów. Ponadto podjęta została próba zintegrowania tej teorii z rolą układu immunologicznego i odkryciami dotyczącymi procesów zapalnych w etiopatogenezie zaburzeń psychicznych, co stanowi cenny kierunek badań.

Pierwsza praca cyklu ma charakter przeglądowy. Opisano w niej uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne PWS i współwystępujące zaburzenia psychiczne. Szczególną uwagę poświęcono matczynej jednorodzielskiej disomii, w której do ujawnienia psychozy dochodzi w 60% przypadków. Doktorantka zamieściła przegląd badań obrazowych, wskazując nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego obserwowane w PWS i schizofrenii. Jednak po przeczytaniu części poświęconej potencjalnym mechanizmom patogenetycznym leżącym u podstaw współwystępowania zaburzeń psychotycznych w PWS pozostaje niedosyt. Rozprawa zyskałaby, gdyby umieszczono w niej bardziej szczegółowy opis roli genów zawartych w obszarze 15q11.2-q13 w rozwoju układu nerwowego. Byłoby to spójne z podjętym tematem koncepcji neurorozwojowej.

W pracach badawczych będących podstawą nadania stopnia doktora analizowano grupę 20 pacjentów z diagnozą PWS oraz 18 z DGS. Ze względu na częstość występowania tych aberracji chromosomowych należy z uznaniem odnieść się do zgromadzenia takiego materiału klinicznego. Ponadto badanie wymagało współpracy

Doktorantki z pacjentem i opiekunami oraz uwzględniało nie tylko zagadnienia z zakresu jej specjalizacji psychiatrycznej, ale także dietetyki, zaburzeń metabolicznych, endokrynologii i immunologii. W opisie grupy badanej nie znalazła się informacja o metodach badania genetycznego, na podstawie którego potwierdzona była kliniczna diagnoza PWS lub DGS. Doktorantka natomiast użyła standaryzowanych narzędzi oceny klinicznej objawów psychopatologicznych. O staranności pracy świadczy zastosowanie kwestionariusza MINI-KID do opisu występujących objawów oraz udokumentowania braku zaburzeń psychicznych u osób z grupy kontrolnej w artykule pt. „A pro-inflammatory phenotype is associated with behavioural traits in children with Prader-Willi syndrome”.

Brak porównania pacjentów z diagnozami PWS i DGS z grupą osób zdrowych jest natomiast istotnym ograniczeniem publikacji pt. „Metabolic parameters in patients with Prader-Willi Syndrome and DiGeorge Syndrome with respect to psychopathological manifestation”, o czym Autorzy wspominają w tekście oryginalnym.

W pracy tej stwierdzono pozytywną korelację poziomu insuliny i współczynnika HOMA-IR z zaburzeniami myślenia mierzonymi kwestionariuszem Child Behavior Checklist (CBCL).

Dobór metod laboratoryjnych w analizie parametrów metabolicznych i immunologicznych jest prawidłowy. Zastosowane metody analizy statystycznej są wnikliwie i nie budzą zastrzeżeń. Trzeba jednak przyznać, że reprezentatywność grupy badanej dla ogółu chorych obciążonych PWS czy DGS nie jest pełna. Zostało to uwzględnione przez Doktorantkę w opisie rozprawy.

Badanie parametrów zapalnych obejmowało 27 czynników wydzielanych przez różne klasy limfocytów, mastocyty, komórki nabłonkowe i granulocyty i biorących udział we wszystkich czterech klasach reakcji nadwrażliwości. Były to interleukina (IL)-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, interferon- γ (IFN- γ), eotaksyna, indukowana IFN- γ proteina 10 (IP-10), czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF-2), czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) i granulocytów i makrofagów (GM-CSF), białko chemoatraktantowe monocytów 1 (MCP-1), białko zapalne makrofagów 1 α (MIP-1 α), i 1 β (MIP-1 β), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), naczyniowy czynnik wzrostu endotelium A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), płytkowy czynnik wzrostu z podjednostkami BB (PDGF-BB) i białko RANTES. Wnikliwie przeszukując artykuł nie znajdujemy wyników dotyczących VEGF-A. W opisie grup badawczych zwraca uwagę szczególnie o występowaniu zaburzenia psychotycznego u jednego z pacjentów z PWS (patrz tabela 1 w oryginalnej publikacji), co wydaje się niespójne z opisem na stronie 11 i 27 opracowania rozprawy. Wskazane byłoby wyjaśnienie tej kwestii.

Wspomniane usterki nie zmieniają merytorycznej wartości pracy, którą należy wysoko ocenić. W dyskusji pracy Doktorantka podkreśla, że dwa parametry stanu zapalnego (IL-1 β i IL-13) istotnie podwyższone u pacjentów z PWS nie mają związku z otyłością czy nadwagą u pacjentów. Omawia zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki uzyskane w badaniu.

Rozważając łącznie wnioski płynące z cyklu publikacji i przedstawiony przez Doktorantkę kontekst psychiatryczny dochodzimy do ciekawego podsumowania. Wyniki rozprawy zwracają uwagę na zbieżność immunologicznych i zapalnych mechanizmów obecnych w psychozie, zaburzeniach metabolizmu glukozy i lipidów oraz występowanie nieprawidłowości metabolicznych w schizofrenii jeszcze przed rozpoczęciem leczenia neuroleptycznego czy nasileniem objawów negatywnych. Praca jest więc cenna i inspirująca do dalszych dociekań naukowych, nie tylko dotyczących zespołu Pradera-Williego.

W świetle przedstawionej pozytywnej oceny stwierdzam, że złożona z cyklu trzech wysoko punktowanych publikacji rozprawa doktorska Pani lek. med. Mai Krefft spełnia warunki określone w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.). W związku z tym przedkładam Uniwersytetowi Medycznemu im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Pani lek. med. Mai Krefft do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Zakładu Genetyki w Psychiatrii
Joanna Pawlak
dr hab. n. med. Joanna Pawlak

Dr hab. Joanna Pawlak