



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/960/2020

Poznań, dnia 14.08.2020r.

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak

Zakład Genetyki w Psychiatrii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pana lek. med. Michała Lisa

pt. „Ocena stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz u zdrowego potomstwa chorych z rozpoznaniem schizofrenii”

Promotor: dr hab. n. med. Błażej Misiak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Bartłomiej Stańczykiewicz

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji, opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej. W dwóch z nich Doktorant jest pierwszym i wiodącym autorem. W jednej, będącej systematycznym przeglądem literatury połączonym z meta-analizą, jest jednym z ośmiu współautorów. Była ona chronologicznie najwcześniejsza, została opublikowana w 2019 roku w czasopiśmie *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (IF=8,002). Druga praca zatytułowana "Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: A narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics" została opublikowana w czasopiśmie *Psychoneuroendocrinology* w 2020 roku (IF=4,013). Kolejna: "Assesment of appetite regulating hormones provides further evidence

of altered adipoinular axis in early psychosis” w czasopiśmie *Frontiers in Psychiatry* (IF=3,161). Łączna punktacja cyklu wynosi 440 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 15,176.

Na początku opracowania Doktorant zamieścił podziękowania, spis treści oraz polsko- i anglojęzyczne streszczenia cyklu publikacji stanowiących podstawę do nadania stopnia doktora. Skrót, użyte w opracowaniu były objaśniane w tekście.

We wstępie omówiono zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów oraz wydzielania hormonów i cytokin zapalnych obserwowane na wczesnych etapach psychoz. Doktorant szczegółowo opisał endokryny mechanizm regulujący łaknienie oraz wpływ leptyny i insuliny na wybrane funkcje ośrodkowego układu nerwowego.

W części dotyczącej celów i założeń rozprawy doktorskiej wskazano aspekty metaboliczne, które w świetle obecnego stanu wiedzy wymagają pogłębienia badań dla lepszego rozumienia wczesnych etapów psychozy i jej długofalowych konsekwencji klinicznych. Jest to ważne z uwagi na powszechnie obserwowane wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii dyslipidemię, zaburzenia tolerancji glukozy, problemy kardiologiczne, otyłość i przedwczesną umieralność. Cele szczegółowe zostały jasno i precyzyjnie sformułowane oraz konsekwentnie odpowiadają im prace, będące podstawą postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Materiał i metody opisano w odniesieniu do części przeglądowej, meta-analitycznej i badawczej. Następnie zamieszczono cykl publikacji, składający się z trzech wymienionych wcześniej artykułów. W opracowaniu Doktorant omówił ich wyniki i przedstawił wnioski, które są ściśle oparte na uzyskanych rezultatach.

Kolejnymi częściami opracowania rozprawy doktorskiej są wykaz piśmiennictwa, informacja o źródłach finansowania (grant *Iuventus Plus* 2015 052474, którego kierownikiem był Pan dr hab. n. med. Błażej Misiak). Dołączono oświadczenia współautorów przedstawionych artykułów na temat ich wkładu w publikacje, notę biograficzną Doktoranta i wykaz jego publikacji. Zwrócił uwagę fakt, że poza cyklem będącym podstawą niniejszego postępowania Pan lek. med. Michał Lis jest jedynie czwartym współautorem jednej pracy przeglądowej z meta-analizą zamieszczonej w 2019 roku w *Psychoneuroendocrinology* (IF=4,013).

Dokonując oceny przedstawionej rozprawy należy podkreślić, że temat został bardzo precyzyjnie określony i konsekwentnie zrealizowany. Ocenę stężenia hormonów regulujących łaknienie przeprowadzono u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy oraz u zdrowego potomstwa chorych z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu z osobami zdrowymi. Cykl prac ponadto obszernie omawia literaturę związaną z wczesnymi zaburzeniami metabolizmu lipidów i glukozy występującymi u chorych z pierwszym epizodem psychozy (FEP) i w podgrupie tych chorych przed zastosowaniem leczenia neuroleptycznego. Są to zagadnienia o dużym znaczeniu klinicznym, ponieważ objawy zespołu metabolicznego i jego konsekwencje są ważnym obciążeniem, z którym borykają się liczni pacjenci z diagnozą schizofrenii. Ponadto dotychczas skrócenie życia pacjentów ze schizofrenią objaśniano głównie zmianami wtórnymi do psychozy i jej farmakoterapii. W świetle badań genetycznych i wniosków o dysregulacji osi adipoinsubularnej płynących z przedstawionego cyklu prac, pogląd ten wymaga zasadniczej rewizji. Rozprawa ma więc znaczenie zarówno dla nauk podstawowych, jak i praktyki klinicznej.

Część przeglądowna cyklu świadczy o wnikliwej i usystematyzowanej wiedzy Doktoranta o regulacji łaknienia i roli hormonów, między innymi insuliny, w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Omówienie białek wydzielanych przez białą tkankę tłuszczową i komórki enteroendokryne jest przystępne i zrozumiałe nie tylko dla internistów czy endokrynologów (jak Pan lek. med. Michał Lis), lecz także dla psychiatrów.

Jednak na część badawczą składa się jeden samodzielny artykuł i meta-analiza. Dużo uwagi poświęciłam więc ocenie umiejętności Doktoranta planowania i prowadzenia dociekań badawczych oraz analizy ich rezultatów.

Do analiz włączono 35 pacjentów z pierwszym epizodem psychozy (FEP), 33 niechorujących potomków pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz 32 osoby zdrowe. Do diagnozy FEP wykorzystano kryteria DSM-IV i kwestionariusz OPCRIT, który jest standaryzowanym narzędziem opisu szerokiego wachlarza występujących u danej osoby objawów psychopatologicznych. Wszyscy pacjenci byli rekrutowani podczas ich pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej, przed którą nie otrzymywali leczenia psychotropowego. Doktorant szczegółowo określił kryteria włączenia i wykluczenia z grupy badanej. Mimo to opisana grupa nie była w pełni homogenna - postawiono bowiem następujące diagnozy: schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych, zaburzeń schizotypowych, ostrych zaburzeń psychotycznych i zaburzeń urojeniowych. Z punktu widzenia klinicysty publikacja zyskałaby, gdyby uzupełnić opis grupy chorych o procentowy udział poszczególnych rozpoznań psychiatrycznych.

Osoby z grupy wysokiego ryzyka psychozy (FHR-P) były rekrutowane spośród zdrowych dzieci chorych na schizofrenię. Natomiast grupa kontrolna została dobrana wśród osób bez obciążeń psychiatrycznych u krewnych I i II stopnia oraz pod względem płci, wieku i poziomu wykształcenia rodziców (jako odzwierciedlającego w przybliżeniu status socjoekonomiczny). Należy podkreślić, że skrupulatny dobór badanych pozwolił na utworzenie podgrup nie różniących się istotnie wiekiem, strukturą płci i edukacji rodziców. Średnia wieku osób zdrowych, obciążonych genetycznie psychozą, była nieco wyższa niż w grupie pacjentów, co zmniejsza prawdopodobieństwo, że są to w rzeczywistości osoby w okresie przedchorobowym, mimo ryzyka genetycznego.

Ponadto narzędzia oceny psychopatologicznej (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Global Assessment of Functioning (GAF) i Social and Occupational Assessment of Functioning (SOFAS)) oraz oceny neuropsychologicznej (Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)) są bardzo dobrze dobrane pod względem ich wartości klinicznej i odpowiadają ściśle celom badawczym założonym przez Doktoranta.

Dobór metod antropometrycznych i laboratoryjnych jest prawidłowy. Zastosowane metody analizy statystycznej są także wnikliwe i nie budzą zastrzeżeń.

W pracy "Assesment of appetite regulating hormones provides further evidence of altered adipoinular axis in early psychosis" stwierdzono, że poziomy leptyny i lipoprotein HDL były istotnie niższe, a poziomy trójglicerydów i insuliny były znacząco wyższe u pacjentów z FEP w porównaniu z osobami zdrowymi. U tychże pacjentów, wartości uzyskane w skali RBANS oceniającej język wykazywały negatywną korelację z poziomem leptyny. Poziom adiponektyny nie wykazywał istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Uzyskane przez Doktoranta i współpracowników wyniki zostały w artykule prezentowanego cyklu wnikliwie przeanalizowane i poddane dyskusji. W ograniczeniach pracy uwzględniono wiele czynników, w tym: liczebność grupy badanej i brak oceny ewentualnych objawów prodromalnych w grupie FHR-P. Autorzy zwrócili uwagę, że wysokie ryzyko genetyczne może nie pokrywać się z wysokim klinicznym ryzykiem psychozy. Niewielki ewentualny wpływ początkowej fazy psychofarmakoterapii monitorowano poprzez obliczenie jej efektu przy zastosowaniu regresji liniowej i po przyrównaniu dawek neuroleptyków do ekwiwalentnej dawki chlorpromazyny. Odniesiono się do problemu reprezentatywności grupy i braku danych o osobach niewłączonych do badania. Wyraźnie zaznaczono, że metodologia pracy nie pozwala na ocenę związku przyczynowo-skutkowego zróżnicowania obserwowanych parametrów. Ten aspekt wymaga dalszych, pogłębionych badań.

Krytyczne i bardzo wnikliwe podejście do poczynionych obserwacji i uzyskanych wyników stanowi o wysokiej merytorycznej wartości rozprawy doktorskiej. Odzwierciedla to sumaryczny Impact Faktor cyklu prac (15,176). Są one ściśle powiązane tematycznie i jasno odpowiadają wiodącej problematyce. Wysoko oceniam zarówno część przeglądową, jak i badawczą cyklu i uważam opracowanie podjętego zagadnienia za bogate, inspirujące zwłaszcza dla farmakologów i ważne z praktycznego punktu widzenia lekarzy specjalistów zarówno chorób wewnętrznych, jak i psychiatrii.

W świetle przedstawionej pozytywnej oceny stwierdzam, że złożona z cyklu trzech wysoko punktowanych publikacji rozprawa doktorska Pana lek. med. Michała Lisa 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 Pana lek. med. Michała Lisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę jednocześnie o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

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