

Warszawa, 19.01.22

Prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna Wydział Nauki o Zdrowiu

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Broniarczyk-Czarniak pt. „Ocena ekspresji genów OXT, OXTR, AVP, AVPR1 alfa u pacjentów ze schizofrenią”.

Schizofrenia to poważna, przewlekła choroba psychiczna, której objawy po raz pierwszy pojawiają się zwykle w okresie późnego dojrzewania lub wczesnej dorosłości. Dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących etiologii schizofrenii, która wciąż nie została do końca poznana. Aktualnie obowiązujące teorie dotyczą głównie zaburzeń układów neuroprzekaźników, a także zmian neurorozwojowych w schizofrenii. Nadal jednak brak jest istotnych klinicznie biomarkerów potwierdzających m. in. rozpoznanie schizofrenii i/lub podatności na zachorowanie.

Ostatnie badania wykazały, że oksytocyna i wazopresyna jako neuromodulatory regulujące zachowania społeczno-emocjonalne są obiecującymi kandydatami do określenia podatności na schizofrenię.

W związku z powyższymi uwagami uważam temat podjęty przez doktorantkę uważam za bardzo trafny i interesujący.

Całość rozprawy liczy 118 stron, 24 tabele, 16 rycin, 268 pozycji piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, a także 4 załączniki.

We wstępie Autorka przedstawia przegląd literatury dotyczącej schizofrenii, epidemiologii choroby, rozpoznawania, czynników patogenetycznych, samobójstw, a także charakterystyka wybranych badanych genów. W tym rozdziale Autorka dokonała też uzasadnienia wyboru genów, których ekspresję badała u osób chorych na schizofrenię

Następnie autorka przedstawiła cele swojej pracy:

Celem pracy badawczej jest ocena znaczenia genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* w etiopatogenezie schizofrenii.

Cele szczegółowe pracy:

1. Ocena ekspresji genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* na poziomie mRNA i na poziomie białka w grupie pacjentów do 2 lat od momentu zachorowania na schizofrenię.
2. Ocena ekspresji genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* na poziomie mRNA i na poziomie białka w grupie pacjentów w okresie od 10 do 15 lat od momentu zachorowania na schizofrenię.
3. Określenie zależności pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA i białka genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a*, a nasileniem objawów choroby ocenianych za pomocą skali objawów pozytywnych i negatywnych (*ang. Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) i skali Calgary do oceny depresji w schizofrenii (*ang. Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, CDSS), w grupie chorych ze schizofrenią.
4. Określenie korelacji pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA i białka dla genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* a występowaniem prób samobójczych u osób ze schizofrenią.

Do badania zaproszonych zostało łącznie 106 osób, w wieku od 18-65 lat, będących rodowitymi, niespokrewnionymi Polakami z centralnej Polski.

W pracy analizowano 3 grupy badawcze:

Grupa I - pacjenci z rozpoznaną schizofrenią w okresie od 10 do 15 lat od chwili zachorowania (grupa 40 osób).

Grupa II - pacjenci z rozpoznaną schizofrenią - do 2 lat od chwili zachorowania, (grupa 36 osób)

Grupa kontrolna - 30 zdrowych uczestników z negatywnym wywiadem w kierunku chorób psychicznych w rodzinie.

Grupa badawcza to 76 pacjentów hospitalizowanych w oddziałach ogólnopsychiatrycznych Specjalistycznego Psychiatrycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Łodzi. Zakwalifikowani pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne dla schizofrenii według klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania zawartych w DSM-5.

Pacjenci w trakcie pobytu w szpitalu byli leczeni zgodnie z zaleceniami lekarzy prowadzących, a udział w badaniu nie wiązał się z ingerencją w proces terapeutyczny. Z badania wykluczone zostały osoby z niepełnosprawnością intelektualną, po poważnych urazach głowy, z współistniejącymi poważnymi chorobami somatycznymi, chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi.

Dodatkowo zbierano dane socjodemograficzne na podstawie autorskiego kwestionariusza.

W pracy zastosowano następujące narzędzia badawcze: Skala objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS), Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii (CDSS).

Od wszystkich uczestników badania w dniu włączenia do eksperymentu pobrana została przez wykwalifikowany personel medyczny jednorazowo krew, w ilości 2 próbek o łącznej objętości 10 ml.

Następnie oceniano ekspresje wybranych genów na poziomie białka i mRNA (Autorka szczegółowo opisała metodologię).

Opracowanie statystyczne i graficzne wykonano przy użyciu programu Statistica 13.

Zastosowane metody i procedury są trafne i prawidłowe.

Wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział, badanie uzyskało zgodę właściwej Komisji Bioetycznej.

W dalszej części pracy autorka przedstawia wyniki swoich badań.

W badanych trzech grupach było 55,66% (59 kobiet) i 44,34% (47 mężczyzn). Najwięcej kobiet było w grupie kontrolnej (osoby zdrowe) 63,33 % (19 kobiet), a najmniej kobiet w grupie pacjentów z schizofrenią do 2 lat od zachorowania 44,44% (16 kobiet).

Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w strukturze płci w zależności od grupy badawczej.

Grupa I i grupa II różniły się istotnie statystycznie ze względu na wiek ($p=0,00$), jak można było się spodziewać, grupa z dłuższym wywiadem schizofrenii była strasza. Grupa I (schizofrenia powyżej 10 lat od zachorowania) i grupa II (schizofrenia poniżej 2 lat od zachorowania) nie różniły się istotnie statystycznie ze względu na wiek od grupy kontrolnej ($p>0,05$).

Badane grupy chorych na schizofrenię nie różniły się między sobą w zakresie skal oceniających psychopatologię.

Analiza ekspresji badanych genów na poziomie mRNA i białka wykazała istotne statystycznie różnice w ekspresji wszystkich badanych genów. Ekspresja genu *OXT* oraz *AVPR1a* na poziomie mRNA jak i białka były istotnie statystycznie niższe w grupie osób ze schizofrenią, a ekspresja genów *OXTR* i *AVP* na poziomie mRNA jak i białka były wyższe u osób ze schizofrenią niż w grupie kontrolnej. Ponadto wykazano istotną korelację ekspresji genu *OXT* na poziomie mRNA i białka z nasileniem objawów depresji w schizofrenii ocenianych skalą CDSS.

Na koniec autorka przedstawia omówienie wyników (dyskusję), ograniczenia pracy, m. in. ewentualny wpływ leków przeciwpsychotycznych na wyniki i wnioski.

Analiza wyników badania pozwala sformułować następujące wnioski:

1. Objawy schizofrenii oceniane za pomocą skali PANSS i CDSS nie różnią się między osobami chorującymi krócej niż 2 lata oraz dłużej niż 10 lat.
2. Ekspresja genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* ma znaczenie w etiopatogenezie schizofrenii.
 - a. Ekspresja genu *OXT* na poziomie mRNA i białka jest niższa w grupie pacjentów chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej.
 - b. Ekspresja genu *OXTR* na poziomie mRNA i białka jest wyższa w grupie pacjentów chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej.
 - c. Ekspresja genu *AVP* na poziomie mRNA i białka jest wyższa w grupie pacjentów chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej.
 - d. Ekspresja genu *AVPR1a* na poziomie mRNA i białka jest niższa w grupie pacjentów chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej.

3. Ekspresja genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* nie zależy od nasilenia objawów schizofrenii ocenianych z użyciem skali PANSS.
4. Ekspresja genów *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* nie zależy od nasilenia objawów depresji ocenianych z użyciem skali CDSS.
5. Ekspresja genu *OXT* na poziomie mRNA i białka jest wyższa u osób z większym nasileniem objawów depresyjnych ocenianych za pomocą skali CDSS.
6. Ekspresja genów *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* nie ma związku z podejmowaniem prób samobójczych przez pacjentów chorujących na schizofrenię.

W zasadzie jedyna krytyczna uwaga dotyczy wniosków opublikowanych w ocenianej rozprawie, są one podsumowaniem wyników, warto byłoby dodać wniosek bardziej ogólny, Autorka ujmuje to m. in. w dyskusji: Podsumowując wyniki przeprowadzonego badania zauważyć należy, że geny *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPR1a* odgrywają rolę w patogenezie schizofrenii. Oksytocyna i wazopresyna jako neurohormony mają antagonistyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, mogą stanowić cele dla nowatorskich podejść terapeutycznych - szczególnie w synergistycznym połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi.

Podsumowując, końcowa ocena pracy jest bardzo pozytywna. Metodologia i przebieg badania miały solidne podstawy w przedstawionym we wstępie przeglądzie literatury. Należy podkreślić dużą liczbę zbadanych osób. Badania były czasochłonne, wymagały pracowitości i dokładności. Autorka dokonała rzetelnej analizy zebranych danych. Przeprowadzona dyskusja także wskazuje na dobry warsztat naukowy autorki, podkreślić należy solidną bazę naukową. W związku z tym, uważam, że praca lek. Marty Broniarczyk-Czarniak ujawnia nowe, ciekawe dane na temat patofizjologii schizofrenii.

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. DZ.U. z 2017 r., poz. 1789), stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Autorki.

Dlatego mam zaszczyt przedstawić wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Marty Broniarczyk-Czarniak do
dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Agata Szulc


KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrycznej
Wydziału Nauki o Zdrowiu
prof. dr hab. Agata Szulc

Dziekanat Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
wpłynęło dnia 28.01.2022.
podpis 