



Warszawa, 2023-04-11

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jaśminy Arabskiej „Ocena wybranych czynników immunologicznych i neurotroficznych w przebiegu schizofrenii z uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych” wykonanej w Klinice Psychogeriatricznej i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Postęp w leczeniu schizofrenii umożliwia obecnie powrót do zdrowia i dobrego funkcjonowania coraz liczniejszej grupie osób dotkniętych tą chorobą. Niestety działania niepożądane związane z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych np. tycie i zaburzenia metaboliczne powodują, że wielu pacjentów podejmuje dramatyczną dla nich w konsekwencjach decyzję o przerwaniu leczenia. Pogarszające rokowanie nawroty choroby powodowane zaprzestaniem przyjmowania leków są jedną z głównych trudności w leczeniu schizofrenii. Istotnym problemem jest również ograniczona skuteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu pełnego spektrum objawów choroby, czyli z uwzględnieniem nie tylko objawów pozytywnych, ale także objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych.

Z tych powodów podejmowanie badań poszukujących różnych markerów biologicznych ciężkości procesu chorobowego lub powiązanych z działaniami niepożądanymi jest ważne dla poprawy skuteczności i tolerancji leczenia schizofrenii. Temat badawczy pracy doktorskiej jest zatem uzasadniony potrzebami klinicznym i jest zgodny z aktualnymi kierunkami badań biologicznych w psychiatrii.

Rozprawa doktorska zawiera aż cztery prace oryginalne, które zostały opublikowane w czasopiśmie punktowanym z listy A MNISW i posiadających współczynniki oddziaływania. Ich celem było zweryfikowanie następujących hipotez badawczych:

- 1) Obecność objawów depresyjnych i negatywnych wpływa na stężenie czynnika neurotroficznego NT-3 u pacjentów ze schizofrenią.
- 2) Obecność zaburzeń metabolicznych wpływa na obniżenie stężenia czynnika neurotroficznego BDNF i podwyższenie enzymu proteolitycznego MMP-9 w surowicy pacjentów chorujących na schizofrenię.
- 3) Obecność zaburzeń metabolicznych wpływa na podwyższone stężenie cytokin IL-6 i TNF- α w surowicy pacjentów chorujących na schizofrenię.
- 4) Obecność zaburzeń metabolicznych wpływa na obniżone stężenie cytokin IL-8, IL-10 oraz fraktalkiny w surowicy u pacjentów chorujących na schizofrenię. Obecność zaburzeń metabolicznych wpływa na wzmożoną syntezę powyższych cytokin in vitro stymulowanych fitohemaglutyniną komórek

jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) osób chorych na schizofrenię.

W pierwszym badaniu opisanym w pracy „In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present” zbadano, czy obecność objawów negatywnych lub depresyjne wpływa na obwodowe stężenie neurotrofiny-3 (NT-3) u pacjentów ze schizofrenią. Zbadano 69 pacjentów chorych na schizofrenię i 27 osób zdrowych. Nasilenie objawów oceniano skalami PANSS i CDSS. W zależności od objawów klinicznych pacjentów podzielono na trzy grupy: pacjentów z objawami negatywnymi i depresyjnymi, pacjentów z objawami negatywnymi bez objawów depresyjnych oraz pacjentów bez objawów depresyjnych i negatywnych. Stwierdzono, że w schizofrenii poziom NT-3 w surowicy jest podwyższony tylko wtedy, gdy występują objawy depresyjne. Jest to ważna obserwacja, którą warto rozszerzyć o analizę, który wymiar objawów depresyjnych najbardziej powiązany jest z podwyższeniem NT-3 u chorych na schizofrenię. Badania wykonane wśród chorych na depresję wskazują, że w przypadku BDNF obniżenie jest przede wszystkim powiązane ze zmniejszonym napędem, niską aktywnością fizyczną oraz zaburzonym snem.

Druga praca zawarta w rozprawie zatytułowana „Does metabolic status affect serum levels of BDNF and MMP-9 in patients with schizophrenia?” opisuje badanie, którego celem była ocena, czy zmiany poziomów BDNF lub MMP-9 w surowicy krwi u osób chorych na schizofrenię mogą być wtórne do nieprawidłowości metabolicznych, często spotykanych u pacjentów ze schizofrenią. Zbadano 64 pacjentów chorych na schizofrenię i 32 osoby zdrowe. Oznaczono poziom BDNF i MMP-9 w surowicy krwi oraz wykonano pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, wskaźnik BMI, obwody ciała, wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder), parametry składu ciała oraz laboratoryjne parametry metaboliczne. Stwierdzono, że poziom BDNF w surowicy pacjentów chorujących na schizofrenię był niższy niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie poziom MMP-9 nie różnił się istotnie pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. W omówieniu tej pracy w j. polskim Doktorantka stwierdza, że w modelach regresji liniowej ujawniono, że na podwyższony poziom MMP-9 wpływ miały wartości ciśnienia tętniczego, wskaźnik obwodu talii i bioder oraz beztłuszczowa masa ciała, a w przypadku BDNF wykazano istotne zależności pomiędzy stężeniem BDNF oraz poziomem frakcji HDL cholesterolu, trójglicerydów i wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Takie wnioski nie są wprost wskazane w tekście pracy. Niejasne są też dla mnie kierunki tych zależności, szczególnie dla ciśnienia tętniczego krwi.

W trzeciej pracy zatytułowanej „The association between serum levels of TNF- α and IL-6 in schizophrenic patients and their metabolic status - A case control study.” oceniono w jaki sposób zmiany metaboliczne wpływają na obwodowe poziomy IL-6 i TNF- α u pacjentów ze schizofrenią. Zbadano 30 osób chorych na schizofrenię i 30 osób zdrowych. Oznaczono poziom TNF- α i IL-6, laboratoryjne parametry metaboliczne, wykonano pomiary wskaźnika BMI, wskaźnika stosunku obwodu talii i bioder oraz parametrów składu masy ciała. Oceniono także obecność zespołu metabolicznego. Poziomy IL-6 i TNF- α nie różniły się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. Zaskakująco obydwie grupy miały również

porównywalne parametry metaboliczne. W omówieniu wyników tej pracy w j. polskim Doktorantka, wskazuje, że u pacjentów chorujących na schizofrenię z zespołem metabolicznym, poziom IL-6 był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z chorymi bez zespołu metabolicznego. Czy taką samą zależność oceniono i obserwowano u osób zdrowych? W teście pracy zawarty jest jeszcze jeden ważny wniosek. W badaniu stwierdzono, że TNF- α jest bardziej wrażliwy na zmiany metaboliczne w porównaniu z IL-6. Zaskakująco, jedna w ważnych składowych zespołu metabolicznego wysokie ciśnienie tętnicze krwi korelowała dość silnie z stężeniem TNF- α , ale negatywnie. Jak można wytłumaczyć ten efekt? Czy może w nim odgrywać rolę stosowana farmakoterapia lekami przeciwpsychotycznymi z ryzykiem powodowania hipotonii?

Czwarta praca zatytułowana „Serum Levels and in vitro CX3CL1 (Fractalkine), CXCL8, and IL-10 Synthesis in Phytohemagglutinin-Stimulated and Non-stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells in Subjects With Schizophrenia” opisuje wynik badania, którego celem było porównanie poziomów interleukiny-10 (IL-10), interleukiny-8 (IL-8) i fraktalkiny (CX3CL1) pomiędzy pacjentami chorującymi na schizofrenię a osobami zdrowymi. Oceniono również syntezę powyższych cytokin in vitro przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) osób chorych na schizofrenię stymulowanych fitohemaglutyniną. Zbadano 60 pacjentów chorych na schizofrenię i 32 zdrowych ochotników. Oznaczono poziom IL-8, IL-10 i fraktalkiny w surowicy krwi oraz in vitro z użyciem komórek PBMC inkubowanych z fitohemaglutyniną lub bez niej. Nasilenie objawów schizofrenii oceniono skalami PANSS i CDSS, wykonano również oznaczenie laboratoryjnych parametry metaboliczne, pomiary antropometryczne oraz oznaczenie składu masy ciała. Stwierdzono podwyższony poziom IL-8 i obniżony poziom fraktalkiny ($p = 0,041$) w surowicy krwi chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Różnice między poziomami pozostałych cytokin we krwi nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono również wpływu parametrów metabolicznych na poziom IL-8, IL-10, ani fraktalkiny w surowicy krwi. Jest to wynik zaskakujący w odniesieniu do wcześniejszych prac zawartych w rozprawie doktorskiej, w których parametry metaboliczne wpływały na stężenie innych oznaczanych cytokin. W pracy stwierdzono także, że leczenie lekami normotymicznymi - lamotryginą i kwasem walproinowym, powiązane jest z niższym stężeniem IL-8 w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmują takich leków. Doktorantka stwierdza, że powyższa obserwacja wskazuje na możliwy efekt normalizacji IL-8 i fraktalkiny wskutek przyjmowania leków normotymicznych. Wniosek ten, wymagałby po pierwsze weryfikacji w badaniu podłużnym. Po drugie zastanawiam się, jak bardzo ta obserwacja jest użyteczna klinicznie?

Poza pełnymi tekstami prac rozprawa zawiera również omówienie cyklu prac przygotowane w j. polskim składające się z wprowadzenia, wskazania celów pracy, opisu metodyki badań, wskazania wniosków, streszczeń w j. polskim i angielskim, wykazu piśmiennictwa, oświadczeń współautorów oraz wykazu pozostałego dorobku naukowego. Ta część pracy przygotowana jest starannie i jest pomocna w dostrzeżeniu i zapamiętaniu, głównych wniosków z wykonanych badań. Dla części wnioski być może bardziej korzystna niż forma opisowa byłaby forma ich podania w punktach, odpowiadających na hipotezy

badawcze. Pierwsze zdanie wniosków zawiera skrót myślowy, który sprawia, że jest ono sprzeczne z wynikami przedstawionymi w rozprawie.

Podsumowując przedstawiona przez lek Jaśminę Arabską praca doktorska potwierdza wiedzę teoretyczną Doktorantki w obszarze rozprawy doktorskiej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez nią badań naukowych. Rozprawa przedstawia oryginalne rozwiązania trafnie wybranych problemów badawczych. Lektura opublikowanych czterech prac oraz przygotowanego przez Doktorantkę starannego ich omówienia była dla mnie ciekawa i inspirująca. Moją uwagę zwróciły zawarte w opublikowanych pracach ryciny, doskonale wizualizujące różnice międzygrupowe.

Na podstawie wykonanej oceny stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe warunki zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek Jaśminy Arabskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

W związku ze złożonością i wielowymiarowością ocenionych w rozprawie celów badawczych składam również wniosek o wyróżnienie rozprawy. Zastosowane w rozprawie różnorodnych metod badawczych, tematyka badań, sposób przedstawienia wyników, liczba oraz jakość opublikowanych prac w mojej ocenie takie wyróżnienie uzasadniają.



prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Wichniak

Kierownik III Kliniki Psychiatrycznej

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie