

Prof. dr hab. Andrzej Czernikiewicz

Katedra Logopedii i Językoznawstwa Stosowanego

UMCS Lublin

Recenzja dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego dr Ewy Ferensztajn-Rochowiak w postępowaniu na drodze uzyskania przez dr Ewę Ferensztajn-Rochowiak stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Zgodnie z Uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 9 czerwca 2021 r w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Ewie Ferensztajn-Rochowiak w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne wydaję niniejszą recenzję.

- Dane o zatrudnieniu i dotychczasowym stopniu naukowym.

Dr Ewa Ferensztajn – Rochowiak ukończyła Wydział Lekarski UMP w 2010 r..

Habilitantka dr Ewa Ferensztajn-Rochowiak od 2013 r. do chwili obecnej pracuje w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, obecnie jako adiunkt. W roku 2018 uzyskała specjalizację w psychiatrii.

Habilitantka w 2014 r. uzyskała stopień doktorski w oparciu o obronę pracy „Ocena czynników neurobiologicznych i psychopatologicznych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych profilaktycznie litem” (promotor – prof. J.K. Rybakowski).

- Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

Osiągnięcie naukowe do cykl prac 5 prac oryginalnych , z pierwszym autorstwem habilitantki, zatytułowany: *Wpływ długotrwałego leczenia litem na bardzo małe embrionalno-podobne komórki macierzyste (VSELs) oraz markery komórek pluripotencjalnych, glejowych i nerwowych komórek macierzystych we krwi obwodowej pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.*

Prace składające się na osiągnięcie naukowe to:

1. Ferensztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Michalak M, Rybakowski JK. The effect of long-term lithium treatment of bipolar disorder on stem cells circulating in peripheral blood. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Feb;18(1):54-62.
2. Ferensztajn-Rochowiak E, Tarnowski M, Samochowiec J, Michalak M, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. Increased mRNA expression of peripheral glial cell markers in bipolar disorder: The effect of long-term lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep;26(9):1516-21.
3. Ferensztajn-Rochowiak E, Tarnowski M, Samochowiec J, Michalak M, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. Peripheral mRNA expression of pluripotency markers in bipolar disorder and the effect of long-term lithium treatment. *Pharmacol Rep*. 2016 Oct;68(5):1042-5.
4. Ferensztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt A):28-33.
5. Ferensztajn-Rochowiak E, Tarnowski M, Samochowiec J, Michalak M, Ratajczak MZ, Rybakowski J. Peripheral blood mRNA expression of neural stem cell markers in bipolar disorder and the effect of long-term lithium treatment. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2016; 32 (2): 85-96.

Łączna punktacja osiągnięcia: IF=14,854; MNiSW=143

Celem badań habilitantki było określenie wpływu długoterminowego leczenia litem vs. inne leki normotymiczne na wartości: komórek macierzystych VSELs, ale także hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCs), mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs), endotelialnych komórek progenitorowych (EPCs), czynników transkrypcyjnych Oct-4, Sox2, Nanog, Olig1, Olig2 oraz białka GFAP, nestyny, beta3-tubuliny i wimentyny we krwi obwodowej pacjentów z chorobą dwubiegunową. Badania objęły 15- osobową grupę pacjentów z ChAD leczoną litem, 15-osobową grupę pacjentów z ChAD leczonych innymi stabilizatorami nastroju (walproinią, lamotrygina, karbamazepina) i 15-osobową grupę osób zdrowych (grupa kontrolna).

Wyniki prac stanowiących wybitne osiągnięcie naukowe wskazują, m.in. że:

Zwiększona mobilizacja komórek macierzystych VSELs do krwi obwodowej, ale także zwiększone stężenia mRNA takich markerów pluripotencji, jak Oct4, Sox2, Nanog i markerów komórek glejowych i nerwowych mogą stanowić element procesu obciążenia allostatycznego, toksyczności wieloukładowej i biomarkerów ChAD.

Korzystny wpływ długoterminowej terapii litem został w pracach potwierdzony jako normalizacja liczby komórek CD34+ VSELs, zmniejszenie stężenia markerów pluripotencji OCT-4, Sox2, normalizacja stężenia markerów glejowych GFAP i Olig1 – do poziomu typowego dla osób zdrowych.

Dodatkowo wykazano, że przewlekłe, ale i nadmierne nasilenie procesów regeneracyjnych wyrażające się wzrostem liczby komórek VSELs i wymienionych markerów tych komórek mogą być traktowane jako potencjalny biomarker ChAD u osób starszych, nieleczonych litem, z długim czasem trwania choroby.

Wyniki badań potwierdziły, że leczenie litem wpływa korzystnie na główne elementy patogenezy ChAD, normalizując równowagę, w tym równowagę w obszarze komórek macierzystych, co z kolei stanowi potwierdzenie dla koncepcji znakomicie reagujących na lit (ELR).

Szczegółowe ważniejsze wyniki z cyklu prac habilitantki to m.in.

- Liczba komórek CD34+VSELs, MSCs, EPCs w grupie leczonej litem była na poziomie grupy kontrolnej
- Istnieje odwrotna korelacja między długością stosowania litu a liczbą komórek CD34+VSELs
- Istotnie większa liczba komórek CD34+ VSELs, a także dodatnia korelacja tych komórek z czasem trwania choroby u osób nieleczonych litem może wskazywać na większą mobilizację tych komórek u tych pacjentów, co można traktować jako nowy biologiczny marker ChAD;
- Długoterminowe leczenie litem może prowadzić do normalizacji liczby powyższych typów komórek macierzystych krążących we krwi obwodowej u pacjentów z ChAD, do poziomów obserwowanych u osób zdrowych, co z kolei jest spójne z teorią zapalną zaburzeń nastroju, w tym i ChAD;

Wysoko oceniam projekt badawczy, który pozwolił na ocenę biologicznego podłoża choroby dwubiegunowej, ale także odsłonił mechanizm działania leków normotymicznych, różnicując odmienności w długoterminowym działaniu soli litu i innych leków normotymicznych. Habilitantka słusznie zwraca uwagę na konieczność rozszerzenia grupy badanej.

Główną zaletą pragmatyczną prac habilitantki jest znalezienie biomarkerów ChAD, a także zwrócenie uwagi na różnice w działaniu litu i innych leków normotymicznych, co powinno sprzyjać poprawie standardów terapii ChAD. Prace habilitantki są pionierskie na świecie, w zakresie wpływu długoterminowego stosowania litu na komórki macierzyste VSELs u osób z chorobą dwubiegunową. Wyniki prac habilitantki torują drogę do aktualizacji pozycji litu w standardach ChAD, przywracając węglan litu do pozycji „złotego normotymiku”. Dodatkowo, prace habilitantki stanowią bazę do wczesnej diagnostyki i terapii osób z ChAD, również w obszarze „spektrum dwubiegunowego” – np. zaburzeń osobowości borderline. Zwracam uwagę, że prace habilitantki znakomicie wpisują się w osiągnięcia Kliniki Psychiatrii UMP i są kontynuacją prac Profesora Janusza Rybakowskiego.

- Pozostałe osiągnięcia naukowe habilitantki

- a. Neurobiologia zaburzeń afektywnych i koncepcja *excellent lithium responders (ELR)*

W pracach z tego obszaru habilitantka przedstawiła koncepcję rozwoju zaburzeń afektywnych, w której progresja zaburzeń afektywnych jest przedstawiona wg koncepcji *stagingu* jako wynik procesu allostaty i obciążenia allostatycznego. W kolejnych pracach wykazano, że potomstwo pacjentów ELR charakteryzuje się wyższymi stężeniami BDNF. Dodatkowo wykazano ochronną rolę temperamentu hipertymicznego przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych. Z drugiej strony czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju zaburzeń afektywnych w całej grupie potomstwa z ChAD były objawy deficytów poznawczych i duże nasilenie temperamentu depresyjnego i /lub lękowego. Inne prace dotyczące mobilizacji komórek macierzystych, w tym komórek VSELs, nawiązują do głównego osiągnięcia badawczego habilitantki.

- b. Wpływ długotrwałego leczenia litem na funkcje tarczycy i inne parametry biochemiczne

W badaniach oceniono częstość powikłania u osób przyjmujących lit jakim jest wole tarczycy, w powiązaniu z zaburzeniami TSH i zaburzeniami czynników morfologicznych krwi.

- c. Badania rytmów dobowych w zaburzeniach afektywnych, ze szczególnym uwzględnieniem depresji lekoopornej.

W badaniach tych wykazano efektywność deprivacji snu na uzyskanie remisji w zaburzeniach afektywnych. W innych pracach wykazano skuteczność leczenia chronoterapeutycznego. W kolejnych pracach wykazano związek nasilenia depresji lekoopornej z większą aktywnością prozapalną układu odpornościowego.

- d. Wybrane aspekty terapii lekami psychotropowymi

W tym obszarze w pracach z udziałem habilitantki opisane są rzadkie powikłania terapii rysperidonem, tianeptyną, oraz częsty objaw depresji jakim jest zespół pieczenia w jamie ustnej.

- Udział habilitantki w wielośrodkowych projektach badawczych i międzynarodowej współpracy naukowej.

1. „Global project on latitude and age of onset in bipolar disorder”, Drezno, Niemcy.
2. „Ocena choroby dwubiegunowej występującej rodzinie” Dalhousie University, Halifax, Kanada
3. „The International Consortium on Lithium Genetics.

- Sztaże i szkolenia w ośrodkach naukowych i uniwersyteckich.

1. „AMPLIFY – Center of Excellence Leuven Bipolar Disorder Educational Program. Leuven, Belgia, 2012.
2. Warsztaty z neuropsychofarmakologii, ECNP, Nicea, Francja, 2014 r.

Dorobek prezentacyjny na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych habilitantki obejmuje 11 publikacji, a także prezentację 20 plakatów i abstraktów.

Habilitantka od 2015 r. realizuje projekt badawczy w ramach UMP zatytułowany „Markery biochemiczne choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji okresowej”.

Habilitantka była recenzentką artykułów dla Journal Affective Disorders i Journal of Medical Sciences.

Podsumowanie dorobku naukowego habilitantki

1. Osiągnięcie habilitacyjne: liczba publikacji : 5; IF: 14,854; punktacja Ministerstwa Nauki: 143; Liczba Cytowań: 25
2. Dorobek poza osiągnięciem naukowym: Liczba publikacji:24; Punktacja MNiSW: 684; IF=33,026
3. Indeks Hirscha : 6
4. Liczba cytowań / bez autocytowań:105/88

Oceniając dorobek naukowy habilitantki to oprócz publikacji w renomowanych periodykach naukowych, podkreślam ich spójność tematyczną – w znakomitej większości są to prace poświęcony biologicznemu podłożu ChAD i specyfice działania leków normotymicznych . Osiągnięcia naukowe habilitantki znalazły swoje odbicie w analizie bibliometrycznej - Indeks Hirscha – 6.

- Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych habilitantki

Dr Ewa Ferensztajn - Rochowiak prowadzi zajęcia z psychiatrii klinicznej dla studentów kierunku lekarskiego, ratownictwa, położnictwa i fizjoterapii. Prowadzi również zajęcia z zakresu Behavioral Sciences dla studentów anglojęzycznych UMP. Habilitantka promuje także wiedzę o zaburzeniach afektywnych.

- Podsumowanie

Wysoko oceniam projekt badawczy, który pozwolił na ocenę biologicznego podłoża choroby dwubiegunowej, ale także odsłonił mechanizm działania leków normotymicznych, różnicując odmienności w długoterminowym działaniu soli litu i innych leków normotymicznych. Główną zaletą pragmatyczną prac habilitantki jest znalezienie biomarkerów ChAD, a także zwrócenie uwagi na różnice w działaniu litu i innych leków normotymicznych, co powinno sprzyjać poprawie standardów terapii ChAD. Prace habilitantki, które oceniły wpływ długoterminowego stosowania litu na komórki macierzyste VSELs u osób z chorobą dwubiegunową są pionierskie na świecie. Wyniki prac habilitantki torują drogę do aktualizacji pozycji litu w standardach ChAD, przywracając węglan litu do pozycji „złotego normotymiku”.

Oceniając dorobek naukowy habilitantki to oprócz publikacji w renomowanych periodykach naukowych, podkreślam ich spójność tematyczną – w znakomitej większości są to prace poświęcone biologicznemu podłożu ChAD i specyfice działania leków normotymicznych. Osiągnięcia naukowe habilitantki znalazły swoje odbicie w analizie bibliograficznej, Indeks Hirscha – 6. Pozytywnie oceniam dorobek organizacyjny i dydaktyczny habilitantki.

- Opinia finalna

W oparciu o powyższe, mając na względzie wysoce pozytywną ocenę dorobku naukowego dr n.med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak, w tym osiągnięcia naukowego „Wpływ długotrwałego leczenia litem na bardzo małe embrionalno-podobne komórki macierzyste (VSELs) oraz markery komórek pluripotencjalnych, glejowych i nerwowych komórek macierzystych we krwi obwodowej pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową”, a także aktywności dydaktycznej i organizacyjnej kandydatki, stwierdzam, iż dr n.med. Ewa Ferensztajn-Rochowiak z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu spełnia warunki określone w Prawie o szkolnictwie wyższym i nauce, art.219 i wnoszę do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr n.med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak do dalszego postępowanie na drodze uzyskania przez nią stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Lublin, 17.08.2021


podpis prof. Andrzej Czernikiewicz

prof. zw. dr hab. Andrzej Czernikiewicz