



Dr hab. n. med. Edyta Paczkowska
Zakład Patologii Ogólnej, Katedra Fizjopatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
tel. 91 4661546, fax. 91 4661548

Szczecin, 17.08.2021 r.

RECENZJA

osiągnięcia naukowego pt. „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” oraz pozostałego dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Ocena sylwetki naukowej habilitantki oraz ocena jej dorobku naukowego

1. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Dr n. med. Ewa Ferensztajn-Rochowiak ukończyła studia na Wydziale Medycyny Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w roku 2010. Uzyskała stopień doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w 2014 r. na podstawie pracy doktorskiej pt. „Ocena czynników neurobiologicznych i psychopatologicznych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych profilaktycznie litem” w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Habilitantka związana jest z ośrodkiem poznańskim. Od 2013 roku pracuje w Klinice Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, początkowo na stanowisku asystenta, następnie od 2017 roku na stanowisku adiunkta.

Od początku pracy zawodowej Habilitantki jej zainteresowania badawcze koncentrowały się wokół różnych aspektów neurobiologii zaburzeń afektywnych, głównie

AK

choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W publikacjach poglądowych Habilitantka przedstawiała najnowsze koncepcje patogenetyczne choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej, związane z pojęciem stagingu, markerów biologicznych, neuroprogresji, allostazy i obciążenia allostatycznego. W szczególności omawiała koncepcję etapów przebiegu (stagingu), opisującą progresję choroby, tzw. kontinuum progresji, jako wynik kumulacji procesu allostazy i obciążenia allostatycznego.

Następnie swoje zainteresowania zwróciła ku obszarowi bardzo mało poznanemu w neuropsychiatrii, mianowicie związkom patofizjologicznym choroby z krążeniem komórek macierzystych i progenitorowych we krwi pacjentów pomiędzy niszami szpikowymi, obecności i znaczeniu markerów komórek pluripotencjalnych, glejowych oraz nerwowych komórek macierzystych we krwi u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Szczególnie zaś skoncentrowała swoje zainteresowania badawcze na populacji pacjentów leczonych solami litu oraz wpływie tego konkretnego leczenia na różne subpopulacje krążących komórek macierzystych i progenitorowych.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „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” składa się z 5 artykułów naukowych, w tym 4 znajdujących się na liście filadelfijskiej. We wszystkich Habilitantka jest pierwszym autorem. Łączna punktacja osiągnięcia to IF=14,854 oraz MNiSW=143. Poniżej pozwoliłam sobie wymienić artykuły wchodzące w skład osiągnięcia naukowego wraz ze szczegółową punktacją.

- Ferensztajn-Rochowiak E. et al. The effect of long-term lithium treatment of bipolar disorder on stem cells circulating in peripheral blood. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(1):54-62. [IF=3,713; MNiSW=35]
- Ferensztajn-Rochowiak E. Increased mRNA expression of peripheral glial cell markers in bipolar disorder: The effect of long-term lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(9):1516-21. [IF=4,239; MNiSW=40]

- Ferensztajn-Rochowiak E. et al. Peripheral mRNA expression of pluripotency markers in bipolar disorder and the effect of long-term lithium treatment. *Pharmacol Rep.* 2016;68(5): 1042-5. [IF=2,587; MNiSW=25]
- Ferensztajn-Rochowiak E. et al. Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(Pt A):28-33. [IF=4,315; MNiSW=35].
- Ferensztajn-Rochowiak E. et al. 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. [MNiSW=8]

Cykl prac Habilitantki jest tematycznie związany z wpływem długotrwałego leczenia profilaktycznego litem na komórki macierzyste i progenitorowe pacjenta, w tym komórki o ukierunkowaniu nerwowym. W kręgu zainteresowania Habilitantki znalazły się różne populacje komórek macierzystych, takie jak bardzo małe podobne do embrionalnych komórki macierzyste (VSELs), hematopoetyczne komórki macierzyste (HSCs), mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs), endotelialne komórki progenitorowe (EPCs), ponadto czynniki transkrypcyjne Oct-4, Sox2, Nanog, Olig1, Olig2 oraz białko GFAP, nestyna, P3-tubulina i wimentyna. Za cel obrała sobie ocenę wpływu długotrwałego leczenia profilaktycznego litem na komórki macierzyste VSELs, HSCs, MSCs oraz EPCs, czynniki transkrypcyjne Oct-4, Sox2, Nanog, Olig1, Olig2 oraz białko GFAP, nestynę, b3-tubulinę i wimentynę we krwi obwodowej pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz porównanie z grupą pacjentów z ChAD leczonych innymi niż lit lekami normotymicznymi oraz z grupą kontrolną. Grupa badana składała się z 30 pacjentów będących w okresie remisji choroby afektywnej dwubiegunowej i była podzielona na dwie grupy: osoby leczone litem oraz pacjenci leczeni innymi niż lit lekami normotymicznymi. Osoby badane były pacjentami Poradni Psychiatrycznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Ponadto Habilitantka poddała ocenie grupę kontrolną 15 osób zdrowych, dobranych do grupy badanej pod względem wieku, płci i BMI, bez indywidualnego czy rodzinnego wywiadu zaburzeń psychicznych oraz dokonała stosownych porównań grup badanych z grupą kontrolną. Do oceny interesujących ją parametrów pacjenta użyła metod takich jak wieloparametryczna fluorocytometria przepływową oraz technik biologii molekularnej, qRT-PCR (ilościowa ocena RT-PCR w czasie rzeczywistym).

Habilitantka zaobserwowała i opisała w cyklu artykułów stanowiącym osiągnięcie naukowe wiele zjawisk patofizjologicznych dotyczących badanych grup pacjentów, w tym między innymi u pacjentów leczonych litem [Li+]:

- 1) liczbę komórek CD34+ VSELS, MSCs i EPCs na poziomie podobnym do grupy kontrolnej
- 2) odwrotną korelację między długością leczenia litem a liczbą CD34+ VSELS
- 3) odwrotną korelację między stężeniem litu a liczbą CD34+ VSELS oraz liczbą CD34+ VSELS/ul

Natomiast u pacjentów nieleczonych litem [Li-]:

- 1) istotnie większą liczbę komórek VSELS we krwi obwodowej w porównaniu z grupą kontrolną
- 2) korelację pomiędzy odsetkiem komórek CD34+ VSELS a długością choroby
- 3) korelację między liczbą i odsetkiem komórek CD34+ VSELS a wiekiem chorych
- 4) korelację między liczbą CD133+ VSELS oraz CD34+ HSCs/ul i CD133+ HSCs/ul a wiekiem ojca
- 5) wyższe wartości mezenchymalnych komórek macierzystych MSCs i endotelialnych komórek progenitorowych EPCs w porównaniu z grupą kontrolną
- 6) korelację między liczbą EPCs, odsetkiem EPCs i EPCs/ul a długością leczenia lekami normotymicznymi innymi niż lit.

Ponadto u pacjentów nieleczonych litem stwierdziła istotnie wyższe poziomy mRNA wszystkich trzech badanych markerów pluripotencji (Oct-4, Sox2 i Nanog) w porównaniu z grupą kontrolną oraz dodatnią korelację między tymi markerami a liczbą komórek CD34+ VSELS. U pacjentów leczonych litem stwierdziła zwiększone stężenia markera Nanog w porównaniu z grupą kontrolną oraz dodatnią korelację z liczbą i odsetkiem komórek CD34+ VSELS.

U pacjentów leczonych litem stężenia białka GFAP oraz mRNA markera Olig1 były podobne do stężeń uzyskanych w grupie kontrolnej. Ekspresja Olig2 były istotnie wyższa niż u osób nieleczonych litem. U osób nieleczonych litem występowały zwiększone stężenia białka GFAP, w porównaniu z osobami leczonymi litem oraz wyższe poziomy ekspresji Olig1 i Olig2 w porównaniu z grupą kontrolną.

U pacjentów leczonych litem stężenia mRNA wimentyny były istotnie wyższe niż u osób nieleczonych litem. Natomiast u pacjentów nieleczonych litem stężenia mRNA nestyny i P3-tubuliny były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, a stężenia mRNA p3-tubuliny były istotnie wyższe niż u osób leczonych litem. W grupie kontrolnej stężenia mRNA nestyny i wimentyny korelowały negatywnie z liczbą komórek CD 133+ VSELS, czego nie stwierdzono u osób z ChAD.

CA.

Podsumowując, wyniki badań przeprowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego sugerują, że zwiększona mobilizacja komórek macierzystych VSELS do krwi obwodowej oraz zwiększone stężenia mRNA markerów pluripotencji (Oct4, Sox2, Nanog), markerów komórek glejowych i nerwowych komórek macierzystych, mogą odzwierciedlać elementy procesów obciążenia allostatycznego, wieloukładowej toksyczności i służyć jako biomarkery ChAD. Ponadto wzrost liczby VSELS, markerów komórek macierzystych i progenitorowych nerwowych, jako wyraz nadmiernego przewlekłego nasilenia procesów regeneracyjnych, może stanowić potencjalny marker biologiczny choroby afektywnej dwubiegunowej w określonej podgrupie pacjentów, mianowicie u osób starszych, nieleczonych litem, z długim przebiegiem choroby.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują natomiast korzystnych wpływ długotrwałego leczenia litem, za czym przemawia normalizacja liczby komórek CD34+ VSELS, zmniejszenie stężeń markerów pluripotencji Oct-4 i Sox2, normalizacja stężeń markerów glejowych GFAP i Olig1, hamowanie nadmiernej ekspresji b3-tubuliny na poziomie podobnym, jak u osób zdrowych. Co istotne, długoterminowe leczenie węglanem litu wpływa na kluczowe elementy patogenezy ChAD, przywracając zaburzoną równowagę w wielu układach organizmu, prawdopodobnie również na poziomie komórek macierzystych, potwierdzając koncepcję „excellent lithium responders”.

Habilitantka przyznaje, że ograniczenie przeprowadzonych badań stanowi mała liczebność badanych grup oraz brak możliwości wykluczenia wpływu na oceniane parametry pozostałych leków psychotropowych, stosowanych w obu podgrupach. Ponadto użyty do analiz molekularnych materiał z krwi obwodowej pod postacią komórek jądrzastych stwarza ryzyko nieselektywnej oceny. W związku z tym poziomy mRNA czynników transkrypcyjnych i markerów we krwi obwodowej mogą częściowo pochodzić z innych niż badane typów komórek macierzystych. Aczkolwiek istnieją dane przemawiające za tym, że badanie biomarkerów z krwi obwodowej odzwierciedla w sposób pośredni procesy zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym.

Natomiast mocną stroną badań jest niewątpliwie dobrze dobrana i opracowana wielopłaszczyznowo grupa pacjentów z ChAD, z długim czasem trwania choroby (średnia 22 lata) oraz fakt, że przeprowadzone badania stanowiły pierwszą na świecie ocenę wpływu długotrwałego leczenia litem na komórki macierzyste w tym komórki o charakterystyce VSELS i ich markery we krwi obwodowej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, co może

przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów patogenetycznych choroby oraz terapeutycznego działania leków normotymicznych.

3. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Pozostały dorobek naukowy Habilitantki stanowią 24 publikacje, w tym 13 z pierwszym autorstwem, 13 publikacji z IF. Łączna punktacja IF = 33,026; MNiSW = 684, Indeks Hircha 6, liczba cytowań wg Web of Science 105.

Główne kierunki badawcze Habilitantki, poza tematem cyklu habilitacyjnego, to:

a) Neurobiologia chorób afektywnych oraz koncepcja excellent lithium responders.

W trzech publikacjach poglądowych przedstawiła najnowsze koncepcje patogenetyczne choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej, związane z pojęciem stagingu, markerów biologicznych, neuroprogresji, allostazy i obciążenia allostatycznego. W pracach w szczególności omówiła koncepcję etapów przebiegu (stagingu), opisującą progresję choroby jako wynik kumulacji procesu allostazy i obciążenia allostatycznego.

b) Wpływ długotrwałego leczenia litem na funkcję tarczycy i inne parametry między innymi parametry układu krwiotwórczego

W publikacjach z tego zakresu opisała wpływ litu na funkcję tarczycy. Stwierdziła, że stężenia hormonów i przeciwciał przeciwtarczycowych nie różnią się w zależności od wyboru leku normotymicznego stosowanego w monoterapii, natomiast leczenie litem wiąże się z największym ryzykiem działania wolotwórczego, a w nieco mniejszym stopniu leczenie karbamazepiną. W badaniach oceniony został również wpływ innych leków psychotropowych na funkcję tarczycy pacjentów w tym występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych.

c) Chronoterapia i rytmy dobowe w leczeniu zaburzeń afektywnych w tym depresji lekoopornej

Kolejny temat badań dotyczył rytmów biologicznych, chronoterapii i zastosowania całkowitej deprywacji snu (TSD - total sleep deprivation) w leczeniu depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej. W tym zakresie Habilitantka opisała wiele interesujących obserwacji oraz korelacji klinicznych.

d) Wybrane aspekty leczenia lekami psychotropowymi

W czterech pracach poglądowych i kazuistycznych opisała wraz zespołem ciekawe i rzadko omawiane zjawiska związane z leczeniem wybranymi lekami psychotropowymi, między innymi zespół pieczenia w jamie ustnej, będący przewlekłym zespołem bólowym w obrębie błony

CW

śluzowej jamy ustnej, wykazujący związek z depresją, lękiem, hipochondrią i kancerofobią. Ponadto przedstawiła wiele innych klinicznych obserwacji oraz interesujących koncepcji.

4. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Ewa Ferensztajn-Rochowiak realizuje swe zainteresowania dydaktyczne, prowadząc zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego, ratownictwa, położnictwa, fizjoterapii, polsko- i anglojęzycznymi, jak również pełniąc funkcję jednego z koordynatorów zajęć z psychiatrii dla studentów. W działalność dydaktyczną habilitantki wpisuje się również tłumaczenie z języka angielskiego na polski kilku rozdziałów książki „Psychiatria. Podręcznik dla studentów” oraz udział w projekcie Akademia Mistrzów Psychiatrii, z prezentacją tematu „Obrazy kliniczne depresji”.

W zakresie działalności organizacyjnej habilitantka brała udział w realizacji kilku wielośrodkowych projektów o zasięgu międzynarodowym, które koncentrowały się badaniach patogenezy w tym aspektów genetycznych choroby afektywnej dwubiegunowej. W roku 2015 uzyskała środki w ramach projektu „Młodzi Naukowcy” UMP, które zostały przeznaczone na realizację projektu “Markery biochemiczne choroby afektywnej dwubiegunowej oraz depresji okresowej”. Ponadto w swoim dorobku posiada ukończenie zagranicznego specjalistycznego szkolenia naukowego dotyczącego choroby afektywnej dwubiegunowej oraz europejskich warsztatów dotyczących neuropsychofarmakologii, organizowanych przez European College of Neuropsychopharmacology. Podobnie aktywnie uczestniczyła w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, na których prezentowała wyniki swoich badań naukowych.

Warto w tym miejscu wspomnieć o nagrodach i wyróżnieniach. Habilitantka otrzymywała indywidualne nagrody naukowe Rektora UMP oraz została laureatką zespołowego wyróżnienia Złota Synapsa, zajęła trzecie miejsce w kategorii „Najbardziej znaczący artykuł o tematyce psychiatrycznej”, za publikację „Neurobiology and temperament in the offspring of excellent lithium responders” w 2015 roku.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego oraz była recenzentem artykułów dla czasopisma Journal of Affective Disorders oraz Journal of Medical Science.

Podsumowanie

CRB

Osiągnięcia naukowe dr n. med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak będące cyklem powiązanych tematycznie publikacji naukowych wnoszą wkład w rozwój dziedziny psychiatrii klinicznej. Ich wynikiem jest poszerzenie naszej wiedzy na temat zjawisk towarzyszących chorobie afektywnej dwubiegunowej a dotyczących komórek macierzystych i progenitorowych, ale też na wiele innych aspektów tego schorzenia. Wiedza ta może mieć w przyszłości istotne znaczenie oraz daje możliwości szerszego wglądu w te skomplikowane procesy. Przedstawione przez Habilitantkę wyniki badań oraz wnioski z nich płynące mają walor zarówno teoretyczny jak i poznawczy.

Reasumując oceny zawarte w powyższej recenzji, stwierdzam, że wyniki badań oraz wnioski z nich płynące składające się na osiągnięcie naukowe jak i dokonania naukowo-badawcze oraz pozostałe osiągnięcia zawodowe dr n. med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak w pełni spełniają warunki określone w rozumieniu ustawy o stopniach naukowych. Zarówno osiągnięcie naukowe jak i pozostałe prace świadczą o jej rzetelnym zaangażowaniu w pracę kliniczną i naukową oraz przyczyniają się do poszerzenia naszej wiedzy w zakresie patofizjologii choroby afektywnej dwubiegunowej w tym mechanizmów powiązanych z komórkami macierzystymi i progenitorowymi szpiku kostnego.

W mojej ocenie dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w brzmieniu określonym Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym i Habilitantka zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Na podstawie dokonanej oceny osiągnięcia i dorobku naukowego mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie dr med. Ewy Ferensztajn-Rochowiak do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Adyła Pralonska