

wpl.
dnia 07-07-2022

L. dz. RN-BM/



Zakład Genetyki w Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

1133
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/810/2022

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak
Zakład Genetyki w Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, dnia 30.06.2022 r.

VIDI:
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Halon

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pana lek med. Filipa Strameckiego

pt. „Rola polimorfizmu genu *FKBP5* w rozwoju doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych w wyniku traumatycznych wydarzeń życiowych”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Frydecka,

Kopromotor: prof. dr hab. n. med. Błażej Misiak

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji, które ukazały się w recenzowanych czasopismach punktowanych przez MNiSW, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Pierwsza praca zatytułowana „The role of the interaction between the *FKBP5* gene and stressful life events in the pathophysiology of schizophrenia: A narrative review” ukazała się w czasopiśmie Archives of Psychiatry and Psychotherapy w 2020 roku (pkt. MNiSW = 70). Kolejne prace: „The impact of the *FKBP5* gene polymorphisms on the relationship between traumatic life events and psychotic-like experiences in non-clinical adults” opublikowano w 2021 roku w czasopiśmie Brain Sciences (IF = 3,394; pkt. MNiSW = 100) oraz „The moderating role of the the *FKBP5* gene polymorphisms in the relationship between attachment style, perceived stress and psychotic-like experiences in non-clinical young adults” w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine w roku 2022 (IF = 4,242; pkt. MNiSW = 140). Łączna punktacja cyklu wynosi 310 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 7,636.

Na początku opracowania Doktorant zamieścił podziękowania, spis treści, notę informacyjną o cyklu oraz polsko- i anglojęzyczne streszczenia publikacji stanowiących podstawę do nadania stopnia doktora.

We wstępie odniesiono się do pojęcia ryzykownych stanów psychicznych (ang. at-risk mental state, ARMS) oraz doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych (ang. psychotic-like experiences, PLEs).

Zwięźle opisano rolę traumatycznych wydarzeń życiowych w rozwoju objawów psychotycznych oraz dysregulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (osi HPA) w patogenezie psychozy.

W kolejnej części opracowania Doktorant omówił fizjologiczną rolę białka będącego produktem genu *FKBP5* w regulacji pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy wydzielaniem kortyzolu a wyższymi ośrodkami sterującymi. Dalej na podstawie dostępnej literatury przedstawiono zależności pomiędzy wariantami genetycznymi *FKBP5* a spektrum objawów podobnych do psychotycznych i objawów wytwórczych.

W odrębnym podrozdziale czytamy krótkie informacje o stylach przywiązania i ich wpływie na objawy psychotyczne.

Doktorant omawia założenia i cele rozprawy z podziałem na poszczególne publikacje tworzące cykl. Opisana jest praca przeglądowa i dwie publikacje badawcze. Charakterystyka materiału i metod badawczych zawiera opis kwestionariuszy samooceny: Kwestionariusza Wydarzeń Traumatycznych (Traumatic Events Checklist, TEC), Kwestionariusza Oceny Doświadczeń Psychotycznych (Prodromal Questionnaire, PQ-16), kwestionariusza PAM (Psychosis Attachment Measure) oraz Skali Odczuwanego Stresu (Perceived Stress Scale-10, PSS-10); opis zgromadzonego materiału biologicznego wraz z metodą badań genetycznych i opis zastosowanych analiz statystycznych.

Podsumowanie wyników i wnioski również uwzględniają podział na poszczególne publikacje tworzące cykl i w przejrzysty sposób prezentują najważniejsze rezultaty analiz. Zamieszczone wnioski wynikają z przedstawionych wyników badań.

Dalej zamieszczono listę najważniejszej literatury obejmującą zarówno publikacje o charakterze klasycznym z lat 1982-1983, jak i najświeższe doniesienia poprzedzające publikacje Doktoranta (z 2020 roku).

Opracowanie rozprawy zawiera teksty trzech artykułów stanowiących podstawę nadania stopnia naukowego doktora.

Zamieszczono także informację o źródle finansowania badań oraz oświadczenia współautorów prac wskazujące na wiodący wkład Doktoranta w prowadzenie badań i przygotowanie publikacji. Analizy były finansowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu w ramach Projektu dla Młodych Naukowców STM.C230.18.034, przez Narodowe Centrum nauki jako projekt OPUS „Interakcja pomiędzy traumą, osobowością a funkcjami poznawczymi jako predyktor zwiększonego rozwoju psychozy w populacji osób w wieku 18-35 lat. Badanie prospektywne” oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” na lata 2019-2022.

Na końcu rozprawy znajduje się nota biograficzna Pana lek. med. Filipa Strameckiego i wykaz publikacji Autora.

W opracowaniu nie umieszczono wykazu skrótów, które używane są w opracowaniu i poszczególnych publikacjach.

W pierwszej kolejności chciałaby się odnieść do podjętego zagadnienia roli polimorfizmu genu *FKBP5* w rozwoju doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych w wyniku traumatycznych wydarzeń życiowych. Związek pomiędzy doświadczanymi stresorami a rozwojem zaburzeń i chorób psychicznych, a także somatycznych, jest powszechnie zauważany i opisywany w literaturze medycznej. Jednak precyzyjne wskazanie mechanizmów biologicznych, które za to odpowiadają, pozostaje w sferze badań. Sprawiają one szczególną trudność z uwagi na liczne, trudne do kontrolowania wydarzenia życiowe, które dotyczą pacjentów. Ponadto wiele kontrowersji wzbudzają metody pomiaru zjawisk psychicznych. Doktorant w przedstawionej rozprawie

korzystał z kwestionariuszy samooceny, które łączą wrażliwość na subiektywne przeżycia indywidualnych osób i narzędzie pomiaru ich nasilenia lub specyfiki. Podjął dalej analizę interakcji tych czynników z cechami biologicznymi, badanymi na poziomie molekularnym. Uzyskane wyniki szczegółowo zinterpretował w oparciu o wiedzę o mechanizmach biologicznej regulacji układu hormonalnego (osi HPA). Mimo ograniczeń i zastrzeżeń, które zostały przez Doktoranta wymienione w każdym z artykułów badawczych, należy podkreślić poznawczą wartość przedstawionej rozprawy. Wnosi ona istotny wkład w rozumienie patomechanizmów prowadzących do psychozy, zależnych od wielostronnych oddziaływań predyspozycji genetycznej i czynników środowiskowych. Jest to obecnie dominujący nurt wyjaśniający rozwój zaburzeń psychicznych.

Rozprawa zatytułowana „Rola polimorfizmu genu *FKBP5* w rozwoju doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych w wyniku traumatycznych wydarzeń życiowych” nie obejmuje najnowocześniejszych badań molekularnych, takich jak badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association studies, GWAS) czy sekwencjonowanie nowej generacji (Next Generation Sequencing, NGS). Opiera się na grupie nieklinicznej, osób w większości zdrowych psychicznie i w młodym wieku. Jednak jej wyniki mogą być podstawą do dociekań, czy wskazane przez Doktoranta interakcje zachodzą w innych populacjach i czy mogą być uniwersalnym wyjaśnieniem badanych zjawisk.

Należąca do cyklu praca z roku 2020 ma charakter przeglądowy. Opisuje dotychczasowy stan wiedzy o wpływie polimorfizmów genu *FKBP5* i niekorzystnych wydarzeń życiowych na rozwój i nasilenie doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych, nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych czy rozwój psychozy. Jest uporządkowana w rozdziały dotyczące roli osi stresu w schizofrenii, roli genu *FKBP5* w regulacji odpowiedzi na stres, badań na modelach zwierzęcych, ekspresji, metylacji i interakcji polimorfizmów wybranego genu.

W dwóch pracach badawczych będących podstawą nadania stopnia doktora analizowano dane z grupy obejmującej 535 studentów z trzech polskich miast akademickich, rekrutowanych w okresie 2017-2019. Uczestnicy badania udzielali odpowiedzi dotyczących traumatycznych wydarzeń życiowych (kwestionariusz TEC The Traumatic Events Checklist), prodromalnych objawów pozytywnych i negatywnych (kwestionariusz PQ16 Prodromal Questionnaire), stylu przywiązania z przewagą niepokoju lub unikania (kwestionariusz PAM Psychosis Attachment Measure) oraz subiektywnie odczuwanego stresu (Perceived Stress Scale-10, PSS-10). Badane osoby deklarowały, czy doświadczają zaburzeń psychicznych bądź były z ich powodu leczone oraz jak często używają substancji psychoaktywnych. Brak obiektywizacji ostatnich z wymienionych danych stanowi pewne ograniczenie projektu badawczego i interpretacji jego wyników. Wśród uczestników 8,2% zgłaszało obciążenie zaburzeniami nastroju lub lękowymi, nie było natomiast osób z diagnozą ze spektrum psychoz. Autorzy nie przedstawili danych o ewentualnym związku występujących zaburzeń z obserwowanym nasileniem PLEs lub z doświadczanymi wydarzeniami traumatycznymi. Warto wspomnieć, że przedstawiona charakterystyka epidemiologiczna grupy badanej po wystąpieniu pandemii COVID-19 uległa zmianie. Nasuwa się także pytanie, czy wśród używanych przez uczestników substancji psychoaktywnych brano pod uwagę tytoń i kofeinę oraz czy jako częste definiowano używanie w odniesieniu do jednej substancji czy do ich stosowania przemiennie w jednym tygodniu (czego publikacja nie precyzuje).

Do analiz molekularnych użyto DNA pochodzącego z komórek epitelialnych pobranych metodą wymazów błony śluzowej policzka. Doktorant precyzyjnie uzasadnia wybór tej nieinwazyjnej metody. Zastanawiające jest, czy izolacja DNA z leukocytów obecnych w próbce śliny niestymulowanej byłaby równie trafna.

Genotypowania przeprowadzono z rygorystyczną weryfikacją ich poprawności. Metodyka laboratoryjna i trafny wybór metod statystycznych nie wzbudzają zastrzeżeń. Zaletą przedstawionych analiz jest uwzględnienie interakcji badanych czynników o charakterze genetycznym i psychologicznym. Zespół zaangażowany w projekty badawcze obejmujące przedstawioną rozprawę doktorską posiada doświadczenie i inne publikacje w tej dziedzinie.

W publikacji w „Brain Sciences” opisano wpływ polimorfizmów genu *FKBP5* rs3800373, rs9470080, rs4713902, rs737054, rs1360780 i rs9296158 na konsekwencje stresujących wydarzeń życiowych w postaci rozwoju doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych. Wiodące konkluzje są następujące: Wyższe wyniki w skali PQ-16 obserwowano u homozygot CC rs1360780 i homozygot GG rs9296158, którzy doznali nadużyć fizycznych. Natomiast wśród nosicieli allelu T rs737054, wyższe wyniki skali PQ-16 zanotowano u osób, które doświadczyły zaniedbań emocjonalnych.

Można jednak dyskutować z założeniem badaczy, by w wynikach skali dotyczącej objawów prodromalnych wykluczyć z analizy punkty odpowiadające objawom negatywnym (co opisano w metodach na str. 3 artykułu). W odniesieniu do schizofrenii, będącej w centrum zainteresowania Doktoranta strukturę objawów opisuje się w współcześnie nie tylko w trzech wymiarach: objawów pozytywnych, negatywnych i dezorganizacji, ale jako cztero- i pięciowymiarowy model psychozy. Szczególnie uwzględnia się anergię i zaburzenia aktywności, zaburzenia nastroju i autystyczne. Pytaniem badawczym jest zatem także związek zmienności genetycznej i obecności PLEs z wymiarami psychozy innymi niż objawy pozytywne.

W drugiej pracy badano interakcje stylów przywiązania lękowego i unikającego, postrzeganego stresu i podłoża genetycznego w zakresie polimorfizmów *FKBP5* na występowanie doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych. Główne wnioski z publikacji są następujące: Lękowy styl przywiązania, niższe poczucie własnej skuteczności i wyższe poczucie bezradności wykazywały związek z większym nasileniem doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych. Warianty genu *FKBP5* miały w tej zależności wpływ moderujący.

W obu artykułach badawczych podano rozkład genotypów w rekrutowanej populacji.

Należy podkreślić, że przyjęte przez Doktoranta przesłanki i cele badań są dobrze udokumentowane, wybrane metody rzetelne i trafne, a wyniki analizowane wnikliwie i krytycznie. Opis całości projektu badawczego prowadzi czytelnika w uporządkowany i logiczny sposób do wniosków. Są one przedstawione w sposób obiektywny z podaniem zastrzeżeń i ograniczeń, co tylko podnosi wartość spostrzeżeń badaczy.

Na zakończenie wspomnę o drobnych redakcyjnych usterkach, które wymieniam poniżej, jednak nie mają one wpływu na wartość merytoryczną publikacji:

- str.5 opracowania: pojawia się „FK-605 binding protein” zamiast 506;
- str.18 kropka zamiast przecinka w przy podawaniu wartości granicznej p (p-value);

- str.3 artykułu w Brain Sciences: pojawia się „back-translocation procedure” zamiast „back-translation”;
- powtórzenie w wersach 18-22 na str. 4 artykułu w Brain Sciences informacji o sprawdzaniu poprawności genotypowania;
- niejasna wydaje się tabela 2 odnosząca się do PQ-16 na str. 5 artykułu w Brain Sciences, gdzie zarówno kolumny jak i rzędy odnoszą się do wartości uzyskanych w TEC;
- str. 2 artykułu w Journal of Clinical Medicine: pojawia się „FK-506 binding protein 51”.

W świetle przedstawionej pozytywnej oceny stwierdzam, że złożona z cyklu trzech publikacji rozprawa doktorska Pana lek. med. Filipa Strameckiego 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. Filipa Strameckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak
lekarz specjalista psychiatria
6564410

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak