

DOKUMENTY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	12-08-2022
L. dz. RN-BM/	1284

Wew 12.08.2022
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okolow
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Prof. dr hab. n. med. ~~Jolanta Kucharska-Mazur~~
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Ul. Broniewskiego 26
71-460 Szczecin

Szczecin 2022-08-02

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

RPW/12638/2022 P
Data: 2022-08-10

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Tomasza Adama Bielawskiego
pt.: „Chroniczny stres a funkcjonowanie poznawcze jednostki w zwierzęcym modelu
traumy”

Szeroko rozumiana trauma, szczególnie zaś trauma przewlekła, ma znaczący wpływ na stan psychiczny osoby nią dotkniętej. Wiadomo, iż powoduje ona zmiany epigenetyczne, sprzyjające rozwijaniu się zaburzeń psychicznych, ale też zmieniające reakcję na leczenie. Doktorant postanowił zbadać wpływ doświadczeń traumatycznych na funkcjonowanie poznawcze, opierając się na modelu zwierzęcym, opracowując przy tym protokół uczenia się zwierząt w oparciu o kary i nagrody, przy przewlekłej ekspozycji na stres.

Dysertacja liczy 81 stron wraz z cyklem publikacji, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, piśmiennictwem i załącznikami. Na wstępie rozprawy umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim. Następnie Autor omówił zagadnienia traumy i jej wpływu na rozwój zaburzeń psychicznych, neurobiologię traumy, rolę osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, znaczenie procesów epigenetycznych i układ endokannabinoidowego, a także pomiar funkcji poznawczych w paradygmacie uczenia się na podstawie kar i nagród. Kolejno następują cele i założenia pracy, materiał i metody badań, cykl publikacji, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo w liczbie 64 polskich i zagranicznych pozycji, oraz Załączniki (źródło finansowania badań, oświadczenia współautorów prac, nota biograficzna autora, wykaz publikacji autora oraz zgoda komisji etycznej).

Podstawą pracy doktorskiej jest cykl trzech publikacji:

- Bielawski T., Misiak B., Moustafa A., Frydecka D.: Epigenetic mechanisms, trauma, and psychopathology: targeting chromatin remodeling complexes. *Reviews in the Neurosciences* 2019; 30: 595-604 (IF 4.3; MNiSW 70)
- Bielawski T., Albrechet-Souza L., Frydecka D.: Endocannabinoid system in trauma and psychosis: distant guardian of mental stability. *Reviews in the Neurosciences* 2021. 32(7) 707-722 (IF 4.3; MNiSW 70)

- Bielawski T., Drapała J., Krowicki P., Stańczykiewicz B., Frydecka D.: Trauma disrupts reinforcement learning in rats - a novel animal model of chronic stress exposure. *Frontiers In Behavioral Neuroscience* 2022; 185(IF 3.34; 100 MNiSW)

Sumaryczny Impact Factor: 11,94

Sumaryczna liczba pkt. MNiSW/KBN: 240

Celem niniejszej pracy było:

1. Opracowanie nowego protokołu badawczego na modelu zwierzęcym, pozwalającego badać konsekwencje traumy wywołanej przez chroniczną ekspozycję na stres.
2. Zaprojektowanie i zbudowanie innowacyjnego urządzenia badającego uczenie się zwierząt na podstawie nagród i kar w sposób identyczny, jak badania PST u ludzi, z wykorzystaniem ekranu dotykowego wyświetlającego bodźce.
3. Zbadanie wpływu traumy, wywołanej chronicznym stresem, na uczenie się na podstawie nagród i kar (PST) oraz zbadanie wpływu traumy na behavior związany z interakcjami społecznymi (SIT), w ramach eksperymentu z użyciem opracowanego protokołu badawczego.
4. Opisanie neurobiologicznych zmian, zachodzących pod wpływem traumy, w kontekście rozwoju zaburzeń psychicznych, ze szczególnym uwzględnieniem struktur odpowiedzialnych za funkcjonowanie poznawcze.

Głównym celem pierwszej pracy była analiza badań dotyczących zmian epigenetycznych w ramach ATP-zależnych kompleksów re-modulujących chromatynę po ekspozycji na traumę w kontekście rozwoju zaburzeń psychicznych oraz przedstawienie wyników badań na modelach ludzkich i zwierzęcych, ze szczególnym uwzględnieniem zwierzęcych modeli chronicznej ekspozycji na traumę oraz sformułowanie hipotezy dotyczącej wpływu zmian wywołanych przez traumę na poziomie epigenetycznym na funkcje poznawcze jednostki z uwzględnieniem mechanizmów molekularnych.

Celem drugiej pracy było kompleksowe przedstawienie układu endokannabinoidowego jako systemu modulującego odpowiedź na traumę, na modelach ludzkich i zwierzęcych. Zaprezentowano także zmiany neurobiologiczne zachodzące pod wpływem traumy i potencjalne markery biologiczne przebytej traumy.

Trzecia praca miała na celu opracowanie protokołu badawczego wykorzystującego model zwierzęcy do badania zmian funkcji poznawczych, powstających podczas chronicznej ekspozycji na stres.

Do badań wykorzystano 20 samców szczura wędrownego linii Wistar, w wieku 39-42 dni w momencie rozpoczęcia eksperymentu, które losowo przydzielono do grupy badawczej lub kontrolnej. Właściwy eksperyment polegał na badaniu PST oraz badaniu behawioralnym SIT. Mierzono postęp uczenia się w warunkach przewlekłej traumy oraz wpływ traumatyzacji na behavior, a wyniki porównywano z uzyskanymi przez szczury poddawane identycznej procedurze prócz traumatyzacji.

Badania otrzymały zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach przy Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu (zgoda numer 14/2019 udzielona w dniu 11.03.2019)

Doktorant po przeprowadzeniu analiz sformułował następujące wnioski:

1. Proces chronicznej traumatyzacji prowadzi do pogorszenia funkcji poznawczych w zakresie uczenia się na podstawie nagród i kar u szczurów oraz powoduje wycofanie z kontaktów społecznych strauumatyzowanych zwierząt.
2. Opracowany protokół, wykorzystujący ekran dotykowy, umożliwia badanie funkcji poznawczych podczas ekspozycji na traumę na tej samej grupie osobników, rejestrując zmiany w uczeniu się na podstawie nagród i kar u szczurów *in vivo*, podczas traumatyzacji.
3. Opracowany protokół, mimo wykorzystania ekspozycji na silny i chroniczny stres, nie wywołał anhedonii ani katatonii (ang. freezing behaviour), która uniemożliwiłaby badanie funkcji poznawczych i behavioru związanego z interakcjami społecznymi.
4. Wykazano potencjał translacyjny z modelu ludzkiego na model zwierzęcy - szczury nauczyły się korzystania z ekranów dotykowych, które wyświetlają symbole, dokonują wyborów poprzez dotknięcie odpowiedniego pola, korzystają z procedury PST identycznej do tej, wykorzystywanej na modelu ludzkim.
5. Ekspozycja na zdarzenia traumatyczne wywołuje zmiany na poziomie epigenetycznym, które obniżają funkcje poznawcze oraz powodują objawy wycofania społecznego (wniosek pracy teoretycznej)
6. Układ endokannabinoidowy pełni funkcję ochronną względem nadmiernego pobudzenia

osi HPA wywołanego traumą, a niektóre ligandy receptorów kannabinoidowych mogą pełnić funkcję biomarkerów przeżytych traum (wniosek pracy teoretycznej).

7. W przyszłości, opracowany i opisany w ramach pracy doktorskiej protokół, może być użyteczny w badaniu zmian epigenetycznych wywoływanych chroniczną traumą oraz w badaniu biologicznych systemów aktywnych chronicznym stresem, takich jak układ endokannabinoidowy czy oś HPA.

Do pracy nie mam większych uwag. Nieliczne drobne błędy nie zmniejszają jej wartości naukowej, jak np.:

- „traumy wywołanej przez chroniczną ekspozycją na stres” (s.4)
- wniosku 7., którego zakończenie „w badaniu biologicznych systemów aktywnych chronicznym stresem, takich jak układ endokannabinoidowy czy oś HPA” wymaga przeformułowania.

Nietypowo, dwie prace z cyklu mają charakter teoretyczny, ale po ich szczegółowej analizie stwierdzam, że mają one na tyle wysoką wartość poznawczą, wynikającą z intelektualnego opracowania zgromadzonego materiału, że mogą być traktowane jako oryginalne rozwiązanie naukowe.

Warto podkreślić, że Doktorant w swojej aktywności naukowej był ośmiokrotnie współautorem artykułów (trzykrotnie jako pierwszy autor), w czasopismach z listy filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor wynosi: 33,68; punktacja MNiSW: 850.

Zatem w końcowej ocenie stwierdzam, iż rozprawa doktorska **mgr Tomasza Adama Bielawskiego pt.: „Chroniczny stres a funkcjonowanie poznawcze jednostki w zwierzęcym modelu traumy”** spełnia warunki określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.).

Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Tomasza Adama Bielawskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof.
Dr hab. n. med. Jolanta Kozłowska-Mazur
specjalista psychiatra
1719658