



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/219/2021

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak

Poznań, dnia 08.03.2021 r.

Zakład Genetyki w Psychiatrii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej**

**Pani lek med. Kamili Kotowicz**

**pt. „Wpływ interakcji między zmiennością genetyczną neurotransmisji dopaminergicznej  
a traumatycznymi wydarzeniami życiowymi na rozwój zniekształceń poznawczych”**

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

**Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Błażej Misiak**

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji opublikowanych w recenzowanych czasopismach punktowanych przez MNiSW, w których Doktorantka jest pierwszym autorem (dwie publikacje) i drugim autorem (jedna praca). Pierwsza publikacja zatytułowana "Effects of traumatic life events, cognitive biases and variation in dopaminergic genes on psychosis proneness" ukazała się w czasopiśmie Early Interventions in Psychiatry w 2019 roku (IF = 2,257; pkt. MNiSW = 100). Kolejne prace: "Effects of interactions between variation in dopaminergic genes, traumatic life events and anomalous self-experiences on psychosis proneness: Results from a cross-sectional study in a non-clinical sample" w czasopiśmie European Psychiatry (IF = 4,464; pkt. MNiSW = 100) oraz „The role of the cognitive biases along the psychosis continuum: from oathophysiology to treatment options" w czasopiśmie Archives of Psychiatry and Psychotherapy (pkt. MNiSW = 20) opublikowano w 2020 roku. Łączna punktacja cyklu wynosi 220 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (odpowiednio wg punktacji przed oraz po zmianach w 2019 roku), a sumaryczny wskaźnik Impact Factor wynosi 6,721.

Na początku opracowania Doktorantka zamieściła podziękowania, spis treści oraz polsko- i anglojęzyczne streszczenia cyklu publikacji stanowiących podstawę do nadania stopnia doktora.

We wstępie systematycznie omówione zostały pojęcia ryzykownych stanów psychicznych (ang. at-risk mental state, ARMS), doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych (ang. psychotic-like experiences, PLEs) oraz zaburzeń doświadczania siebie (ang. anomalous self experiences, ASEs). Zwięźle opisano rolę

wybranych polimorfizmów układu dopaminergicznego w predyspozycji do objawów psychotycznych i wpływ stresujących wydarzeń życiowych na rozwój psychozy. Następnie zdefiniowano zniekształcenia poznawcze występujące u osób z doświadczeniami podobnymi do objawów psychotycznych i pełnoobjawowymi zaburzeniami psychotycznymi.

W kolejnej części opracowania Doktorantka krótko omawia założenia i cele poszczególnych publikacji tworzących cykl. Opisuje zgromadzony materiał biologiczny, metody i narzędzia badań kwestionariuszowych, metody badań genetycznych i analizy statystycznej oraz wyszczególnia publikacje tworzące jednotematyczny cykl.

Podsumowanie wyników i wnioski w przejrzysty sposób prezentują najważniejsze rezultaty analiz ujętych w publikacjach.

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

Zamieszczono także listę najważniejszej literatury, informację o źródle finansowania badań oraz oświadczenia współautorów prac wskazujące na wiodący wkład Doktorantki w prowadzenie badań i przygotowanie publikacji. Prace powstały w oparciu o finansowanie z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz programu MNiSW „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” 2019-2022.

Na końcu rozprawy znajduje się nota biograficzna Pani mgr Kamili Kotowicz i wykaz 22 publikacji Doktorantki.

W pierwszej kolejności odniosę się do podjętego zagadnienia badawczego. Doktorantka wychodzi od zniekształceń poznawczych, które odgrywać mogą istotną rolę w kształtowaniu i utrzymywaniu się objawów psychotycznych. Ich występowanie u chorych na schizofrenię oraz u zdrowych członków ich rodzin uzasadnia rozważanie tych parametrów sposobu i treści myślenia jako endofenotypu psychozy. Istnieją przesłanki, by wiązać zniekształcenia poznawcze z podłożem genetycznym. Ponadto są one związane z traumatycznymi doświadczeniami życiowymi. Skłonność do doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych oraz zaburzeń doświadczania siebie może stanowić ogniwo pośrednie w kształtowaniu predyspozycji do psychozy.

Temat „Wpływ interakcji między zmiennością genetyczną neurotransmisji dopaminergicznej a traumatycznymi wydarzeniami życiowymi na rozwój zniekształceń poznawczych” łączy wszystkie wymienione wątki. Uwaga badacza jest więc kierowana ku grupie nieklinicznej osób zdrowych psychicznie i ku wnikliwej ocenie psychologicznej cech związanych ze skłonnościami do psychozy.

Praca z roku 2020 ma charakter przeglądowy. Opisuje dotychczasowy stan wiedzy o wzajemnych związkach schizofrenii, jej wielogenowego podłoża, traumatycznych wydarzeń życiowych i zniekształceń poznawczych. Wiele zyskałaby, gdyby wzbogacić wątek endofenotypu opartego na zniekształceniach poznawczych i bardziej szczegółowo odnieść się do tła genetycznego. Nie było to jednak głównym celem opracowania.

W dwóch pracach badawczych będących podstawą nadania stopnia doktora analizowano dane z grupy obejmującej 535 studentów z trzech miast akademickich. Uczestnicy badania udzielali odpowiedzi dotyczących traumatycznych wydarzeń życiowych (kwestionariusz TEC The Traumatic Events Checklist), zniekształceń poznawczych, poznania społecznego i bezpiecznych zachowań (kwestionariusz DACOBS the Davos Assessment of Cognitive Biases Scale), podobnych do objawów psychotycznych zaburzeń doświadczania siebie (kwestionariusz IPASE The Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences) oraz prodromalnych objawów pozytywnych i negatywnych (kwestionariusz PQ16 Prodromal Questionnaire). Doktorantka użyła

standaryzowanych narzędzi oceny zachowań i objawów. Pewnym ograniczeniem badania z punktu widzenia genetyki psychiatrycznej jest oparcie wykluczenia zaburzeń psychicznych u badanych na kwestionariuszowym raporcie wypełnianym przez nich samych, a brak zastosowania takich narzędzi jak kwestionariusz M.I.N.I. screen.

Nie wzbudza zastrzeżeń metodyka laboratoryjna oparta na uznanych protokołach pozyskiwania DNA i genotypowania. Zaletą przedstawionych analiz jest trafny wybór metod statystycznych, które pozwoliły na uwzględnienie interakcji badanych czynników o charakterze genetycznym i psychologicznym. Autorzy nie zatrzymali się na zależności dwuczynnikowej, co jest wiodącym nurtem badań asocjacyjnych.

W publikacji z roku 2019 badano interakcje czynników psychologicznych i polimorfizmów rs4680 genu *COMT* (katechol-O-metylotransferazy) i rs6277 genu *DRD2* (receptora dopaminowego typu D2). Wiodące konkluzje przedstawione tej publikacji są następujące: Wśród nosicieli allelu Met genu *COMT*, którzy doświadczyli wydarzeń traumatycznych, wykazano większe nasilenie doznań podobnych do psychotycznych. Natomiast dla allelu C polimorfizmu rs6277 genu *DRD2* wykazano niezależny od doświadczeń traumatycznych wpływ na nasilenie objawów podobnych do psychotycznych. Stwierdzono pozytywną korelację traumatycznych wydarzeń życiowych z następującymi zniekształceniami poznawczymi: błąd zwracania szczególnej uwagi na zagrożenie oraz błąd zewnętrznej atrybucji, a także pozytywną korelację tychże zniekształceń poznawczych i doświadczeń podobnych do objawów psychotycznych.

W drugiej pracy badano interakcje czynników psychologicznych i polimorfizmów rs4680 genu *COMT* (katechol-O-metylotransferazy), rs6277 genu *DRD2* (receptora dopaminowego typu D2) oraz rs28363170 (VNTR) genu *DAT1* (transportera dopaminy). Główne wnioski z publikacji są następujące: U osób z doświadczeniami traumatycznymi będących homozygotami 10R/10R genu *DAT1* o wysokim nasileniu zaburzeń doświadczania siebie, nasilenie objawów podobnych do psychotycznych było istotnie wyższe w porównaniu do osób bez doświadczeń traumatycznych.

Należy podkreślić, że dyskusje wyników uzyskanych przez Doktorantkę w jej publikacjach są bardzo wnikliwie i wzbudzają zaciekawienie podjętym tematem rozprawy. Znajdujemy tu odniesienia do hipotezy dwóch uderzeń w etiopatogenezie schizofrenii i do hipotezy błędnego nadawania znaczenia. Autorka opisała funkcjonalne znaczenie badanych polimorfizmów. Odniosła się do interakcji geny x środowisko w kontekście traumatycznych wydarzeń w dzieciństwie. Krytycznie omówiono również ograniczenia przeprowadzonych analiz. Należy wysoko ocenić merytoryczną wartość pracy.

W świetle przedstawionej pozytywnej oceny stwierdzam, że złożona z cyklu trzech publikacji rozprawa doktorska Pani mgr Kamili Kotowicz 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 Pani mgr Kamili Kotowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Joanna Pawlak  
lek. szp. specjalista psychiatra  
656

Dr hab. Joanna Pawlak