



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski

Recenzja

w postępowaniu habilitacyjnym na podstawie osiągnięcia naukowego

pt. „Wybrane aspekty regulacji funkcji poznawczych w przewlekłym stresie i starzeniu, rola receptorów AT1, H3 i kwasów tłuszczowych”

dr. n. farm. Emila Trofimiuka

prowadzonym na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dr Emil Trofimiuk urodził się 14. 09 1977 roku w Bielsku Podlaskim. W 2001 r. ukończył studia na Wydziale Farmacji Aptecznej Akademii Medycznej w Białymstoku i uzyskał tytuł magistra farmacji na podstawie pracy magisterskiej pt. „Depresja i leki przeciwdepresyjne. Analiza struktury spożycia leków w Białymstoku” wykonanej w Zakładzie Farmacji Stosowanej AM w Białymstoku (promotor dr n. farm. Elwira Telejko. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w 2007 roku w Wydziale Farmacji Aptecznej AM w Białymstoku na podstawie pracy doktorskiej pt. „Zaburzenia poznawcze wywołane ekspozycją na przewlekły stres oraz próba ich modyfikacji przez długotrwałe podawanie ekstraktu z dziurawca (*Hypericum perforatum*)” wykonanej w Zakładzie Farmakologii Klinicznej AM w Białymstoku (promotor prof. dr hab. Jan Józef Braszko)..

Pracę zawodową rozpoczął w 2001 r. jako asystent w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Pracuje tam do chwili obecnej.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe składa się z cyklu czterech oryginalnych prac opublikowanych w języku angielskim w czasopiśmie o sumarycznym IF = 13,112; (sumaryczna punktacja MNiSW = 120 punktów). We wszystkich publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitant jest pierwszym autorem. Zgodnie z informacją Habilitanta jego udział w trzech publikacjach między innymi „polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zaplanowaniu cyklu doświadczeń, wykonaniu doświadczeń behawioralnych, analizie statystycznej, interpretacji uzyskanych wyników badań, napisaniu manu-

skryptu i przygotowaniu ostatecznej wersji pracy. Procentowy udział w powstawaniu tych prac Habilitant ocenił na 90%. Udział w powstawaniu czwartej publikacji pracy był podobny, ale Habilitant korzystał z pomocy dodatkowego współpracownika, więc udział został oceniony na 85%.

Projekt badawczy, przygotowany przez Habilitanta stanowi cykl publikacji rozpoczętych w roku 2013 w zespole kierowanym przez prof. Jana J. Braszko. Wychodząc z założenia, że sytuacje stresowe zwiększają podatność na niekorzystne bodźce, analizowano różne typy modelowania na efekty poznawcze, wykorzystując bodźce awersyjne i apetytywne. Poznanie mechanizmów rządzących odpowiedzią na stres i ich negatywnego wpływu na procesy poznawcze wskazywały na możliwość ich modyfikowania oraz uzasadniały poszukiwanie nowych strategii zapobiegania tym zaburzeniom. Badania miały na celu poszukiwanie bezpieczniejszej i efektywnej możliwości zapobiegania zaburzeniom funkcji poznawczych indukowanych przewlekłą ekspozycją na stres. Wykorzystywano doświadczalny model szczurzy przewlekłego umiarkowanego stresu oraz baterię testów behawioralnych zarówno sprawdzających niespecyficzny wpływ motoryki i poziom odczuwalnego lęku jak i testy oceniających wpływ badanych substancji w warunkach ekspozycji na stres na funkcje poznawcze. Wyniki wykazały, że prewencyjne podanie kwasu dekozaheksaenowego (DHA) (potencjalnego modulatora patomechanizmu stresu) było skuteczne w niwelowaniu negatywnego wpływu stresu, w porównaniu do fluoksetny (kontrola).

Wykazano, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe (szczególnie DHA) mogą zapobiegać zaburzeniom poznawczym indukowanym przez długotrwałe narażenie na umiarkowany stres. Warto zauważyć, że badania te po raz pierwszy wykazały, że kwas DHA poprawia roboczą pamięć przestrzenną i zapobiega uszkodzeniu procesów poznawczych indukowanych przez długotrwałe narażenie na stres.

Kolejna praca wykazała, że antagoniści receptora H3 skutecznie odwracają zaburzenia poznawcze wywołane ekspozycją na chroniczny stres. Mechanizm tej poprawy może być związany z blokadą mózgowych receptorów H3 przez ciproxifan (selektyny antagonista) powodujący nasilenie uwalniania histaminy, acetylocholiny, dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Histamina wywiera również pośrednie działanie na receptory NMDA. Wykazanie, że jednorazowe podanie ciproxifanu poprawia zaburzenia pamięci indukowane długotrwałą ekspozycją na stres zachęca do kontynuowania

poszukiwań nowych skutecznych leków. Niezależnie od zwierzęcego modelu przewlekłego umiarkowanego stresu badano jego odpowiednik – wpływ długotrwałego podawania egzogenego kortykosteronu. Oceniano udział komponenty związanej z osią podwzgórze- przysadka-nadnercza, wyodrębnienie tego udziału z efektu stresu, przez podanie kortykosteronu, ocena wrażliwości wrażliwości na ingerencję umożliwiającą ocenę niekorzystnego działania na funkcje i procesy poznawcze. Okazało się, że oddziaływanie stresu różni się istotnie od oddziaływania egzogennych glikokortykosteroidów. Wyniki tych badań przemawiają za celowością poszukiwania selektywnych leków działających na różne rodzaje zaburzeń pamięci z uwzględnieniem czynników środowiskowych.

W ostatniej publikacji oceniano możliwość ingerencji farmakologicznej w zakresie układu renina-angiotensyn-aldosteron przez blokowanie receptora angiotensynowego AT1 stosując niskie dawki kandesartanu (nie wpływające na ciśnienie krwi). Zastosowanie kandesartanu jako modelowej substancji blokującej neuroprzekaznictwo z udziałem angiotensyny II przez receptor AT1 mogło pozwolić na zweryfikowanie roboczej hipotezy o jego potencjalnej skuteczności w łagodzeniu zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem i starzeniem się. W badaniach uzyskano istotną poprawę funkcji poznawczych u 24. miesięcznych szczurów. Biorąc pod uwagę, że kandesartan jest zarejestrowany w leczeniu nadciśnienia Habilitant uważa, że uzyskane wyniki mogą przemawiać za możliwością potencjalnego zastosowania do łagodzenia zaburzeń poznawczych u osób starszych. Oczywiście wymagałoby przeprowadzenia pełnych badań klinicznych zgodnych z dobrą praktyką (GCP), aby udowodnić skuteczność farmakoterapii w tym wskazaniu.

W podsumowaniu powyższych czterech publikacji dr E. Trofimiuk podkreśla, że otrzymane wyniki mogą mieć istotny walor praktyczny. Można mu przyznać rację, ale na obecnym etapie to jednak etap badań podstawowych i poznawania mechanizmów działania. Zarówno szanse na wprowadzenie do terapii nowych leków innowacyjnych, a nawet zarejestrowanie nowych wskazań leków już będących na rynku wymaga ogromnych wysiłków i proporcjonalnych wydatków.

Dorobek naukowy

Dorobek naukowy dra Emila Trofimiuka zawarty jest w 14. czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania 31,895 (281 punktów MNSW), siedmiu pełnotekstowych pracach w

piśmiennictwie nie posiadającym współczynnika oddziaływania (39 pkt. KBN/MNiSW) oraz jednej pracy pogłądowej.

Publikacje były cytowane 182 razy (bez autocytowań); baza Web of Science.

Indeks Hirscha wynosił 8 (baza Web of Science).

Dr E. Trofimiuk brał czynny udział w 11 międzynarodowych oraz 2 krajowych konferencjach naukowych. Trzykrotnie wygłosił referaty na międzynarodowych konferencjach naukowych.

Warto podkreślić, że Habilitant jest zapraszany do recenzowania manuskryptów publikacji w czasopiśmie naukowych o międzynarodowym zasięgu. W latach 2008 – 2018 recenzował 62 prace.

Kierował jedenastoma projektami statutowymi finansowanymi przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku:

1. Zastosowanie betahistydyny jako blokera rec. H3 i potencjalnego modulatora funkcji poznawczych w warunkach ekspozycji na przewlekły stres.
2. Wpływ zablokowania kanałów wapniowych typu L i T na pro-kognitywne efekty agiotensyny IV
3. Zastosowanie nieimidazolowego antagonisty receptora H3 w łagodzeniu deficytów poznawczych związanych ze schizofrenią w warunkach ekspozycji na przewlekły stres
4. Modyfikacja zaburzeń związanych z wiekiem przez zastosowanie niskiej dawki kandesartanu
5. Wpływ poziomu sialilacji receptora EGFR na cytotoksyczność erlotynibu i gifetynibu w komórkach glejaka mysiego (współwykonawca)
6. Neuroprzeżywalność histaminergiczną a możliwości modyfikowania zaburzeń pamięci wywołanych przewlekłą ekspozycją na glikokortykosteroidy
7. Udział neurotransmisji histaminowej przez receptory H3 w zaburzeniach pamięci przestrzennej u szczurów narażonych na przewlekły umiarkowany stres
8. Próby modyfikacji postresowych zaburzeń pamięci przez wpływ na receptor histaminowy H3
9. Ocena możliwości łagodzenia postresowych zaburzeń pamięci przez suplementację kwasami tłuszczowymi omega-3: dokozaheksaenowego (DHA) i eikozapentaenowego (EPA)
10. Rola suplementacji wielonasyconymi kwasami tłuszczowymi: dokozaheksaenowym (DHA) i eikozapentaenowym (EPA) w zapobieganiu postresowym zaburzeniom pamięci u przewlekle stresowanych szczurów

11. Kora przedczołowa a zaburzenia pamięci roboczej wywołanej przewlekłym stresem, wpływ na neurogenezę i plastyczność synaptyczną. Próba ich modyfikacji przez prewencyjne podawanie *Hypericum perforatum*
12. Wpływ przewlekłego stresu na plastyczność synaptyczną i neurogenezę oraz ich modyfikacja przez prewencyjne podawanie *Hypericum perforatum*
13. *Hypericum perforatum*: zależność hamowania stresogennych zaburzeń pamięci przestrzennej i motywowanej awersyjnie zależnie od wieku (główny wykonawca)
14. Próba zapobiegania zaburzeniom pamięci związanych z wiekiem przy pomocy *Gingko biloba*. Badania doświadczalne (współwykonawca)
15. Zaburzenia poznawcze zależne od wieku oraz próba ich modyfikacji przez długotrwałe podawanie *Hypericum perforatum*. Badania doświadczalne (główny wykonawca)
16. Kognitywne skutki przewlekłego umiarkowanego stresu u szczurów oraz ich modyfikacja przez *Gingko biloba* (EGB 761) (współwykonawca)
17. Wpływ prewencyjnego podawania ekstraktu (*Hypericum perforatum*) na zaburzenia procesów kognitywnych wywołanych ekspozycją na przewlekły stres psychospołeczny u szczurów (główny wykonawca)
18. Kognitywne skutki przewlekłego umiarkowanego stresu u szczurów oraz ich modyfikacja przez *Gingko biloba* (współwykonawca)
19. Kognitywne i afektywne skutki stresu psychospołecznego u szczurów i próba ich modyfikacji ekstraktem z *Hypericum perforatum* (główny wykonawca)
20. Kognitywne skutki przewlekłego umiarkowanego stresu u szczurów oraz ich modyfikacja przez *Gingko biloba* (współwykonawca)
21. Wpływ metotreksanu i terapeutycznego napromieniania na stężenie pobudzających aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z ostrą białaczką limfatyczną lub chłoniakiem nieziarniczym (współwykonawca).

Na uwagę zasługują prace poświęcone zagrożeniom związanych z nikotynizmem dotyczące zarówno biernego narażenia na dym tytoniowy jak i interwencji antynikotynowej w edukacji studentów Uniwersytetu Medycznego. Jest współautorem rozdziału w monografii międzynarodowym zasięgu: „Psychiatry and

neuroscience”, 119-139, 2015. Warto zauważyć, że wzbogacił swój dorobek w 2018 r. o dwie prace. Ostatnia opublikowana w listopadzie w Mol. Cell. Biochem dotyczy terapii kortykosterydami pacjentów z gwałtownymi.

Dwukrotnie był laureatem indywidualnych nagród JM Rektora oraz czterokrotnie nagród zespołowych. W 2010 r. uzyskał stypendium naukowe dla młodych doktorów w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr E. Trofimiuk prowadził zajęcia dydaktyczne (wykłady, seminaria, ćwiczenia i zajęcia fakultatywne) ze studentami Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii Oddziałem Nauczania w Języku Angielski Lekarskiego oraz dla studentów fizjoterapii (studia magisterskie stacjonarne i niestacjonarne). Jest promotorem pomocniczym w Zakładzie Biotechnologii Żywności Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W 2018 roku przebywał na krótkoterminowym stażu naukowo-szkoleniowym w Zakładzie Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii Pan w Krakowie. Sądzę, że doświadczenie naukowe dra E. Trofimiuka warto jak najszybciej uzupełnić o staż w dobrej jednostce naukowej za granicą.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Podsumowanie

Na podstawie analizy dorobku naukowego dra n. med. Emila Trofimiuka, a przede wszystkim cyklu czterech publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pt. „Wybrane aspekty regulacji funkcji poznawczych w przewlekłym stresie i starzeniu, rola receptorów AT1, H3 i kwasów tłuszczowych” oraz dydaktycznego i organizacyjnego, uważam, że zarówno dorobek ten jak i pozostałe osiągnięcia odpowiadają wymogom przewidzianym ustawą o stopniach i tytule naukowym.

W związku z powyższym pragnę złożyć wniosek o dopuszczenie dr. n. farm. Emila Trofimiuka do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, 17 . 01. 2019 r.

Prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski
prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski