Warszawa, 15.06.2018 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Dominika Wincewicza pt. Kompensacja stresogennych deficytów pamięci w wyniku blokady ośrodkowych receptorów angiotensyny II typu 1.

Pracę wykonano pod kierunkiem prof. dr med. Jana Braszko w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Praca doktorska składa się z zwięzłego omówienia oraz załącznika w postaci 4 opublikowanych prac o charakterze monotematycznym, w których pierwszym autorem jest lek. med. Dominik Wincewicz. Do dokumentacji dołączono starannie przygotowane oświadczenia współautorów wskazujących na przeważającą rolę doktoranta w wykonaniu badań oraz przygotowaniu publikacji. Forma doktoratu jest zgodna z obowiązującymi zasadami w tym zakresie: *Rozprawa doktorska może mieć formę maszynopisu książki, książki wydanej lub spójnego tematycznie zbioru rozdziałów w książkach wydanych, spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, określonych przez ministra właściwego do spraw nauki.* W tym przypadku praca doktorska składa się z 4 artykułów wydrukowanych w czasopismach znajdującym się w wykazie A spisu czasopism, z listy filadelfijskiej, z współczynnikiem oddziaływania (IF).

Tematyka pracy wpisuje się w współczesny nurt badań nad efektami stresu, który uważa się za istotne źródło wielu zaburzeń psychicznych, takich jak depresje, zaburzenia lękowe, czy uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Bardzo ważnym elementem działania psychopatologicznego stresu (rozumianego tu bardzo szeroko, jako dynamiczna *relacja adaptacyjna* pomiędzy możliwościami jednostki, a wymogami sytuacji (stresorem; bodźcem awersyjnym), jest jego wpływ na procesy kognitywne, w tym pamięć. Rola pamięci wydaję się krytyczna w procesie utrwalania śladów pamięciowych o awersyjnych zdarzeniach. Z kolei terapia behawioralna zaburzeń wywołanych stresem wymaga wygaszenia (przepisania) negatywnych wspomnień i powstanie nowych asocjacji pozbawionych negatywnych konotacji. Problematyka neurobiologii procesów pamięciowych jest stosunkowo mało poznana pomimo wielu lat badań. Większość koncepcji psychofizjologicznych odnosi pamięć krótkotrwałą do wzmożonej aktywności bioelektrycznej neuronów, natomiast pamięć długotrwałą do procesów syntezy nowych białek – engramów pamięci i przebudowy strukturalnej sieci neuronalnych (np. powstawanie nowych kolców dendrytycznych i nowych synaps). Ciągle jednak pozostają bez odpowiedzi kluczowe pytania dotyczące regulacji procesów pamięciowych w stanie

zdrowia i pod wpływem stresu. Z tego względu uważam, że podjęta przez doktoranta tematyka badawcza jest ważna i ciekawa. Szczególnie że dotyczy ona bardzo ciekawego aspektu tego problemu, a mianowicie udziału układu renina-angiotensyna. Angiotensyna II nie działa tylko na układ krążenia ale reguluje efekty stresu na procesy ośrodkowe, w tym aktywność neuronalną, i transmisję dopaminergiczną, cholinergiczną i serotoninergiczna. Promotor pracy prof. Jan Braszko jest uznanym znawcą tej problematyki, autorem bardzo wielu świetnych publikacji oryginalnych i przeglądowych. Autor rozprawy doktorskiej podkreśla, że najnowsze badania wykazały, że blokada rec. AT1 hamuje wiele reakcji wywołanych stresem, w tym zmniejsza zachowania lękowe oraz osłabia hamujący wpływ stresu na procesy pamięciowe. Mechanizm tego efektu jest prawdopodobnie związany z występowaniem angiotensyny II w hipokampach.

Celem pracy było zbadanie efektu telmisartanu, selektywnego antagonisty rec. AT1 na zaburzenia poznawcze wywołane przewlekłym psychologicznym stresem, oraz udziału rec. PPAR-gamma w tych efektach. Telmisartan jest modulatorem tych receptorów, poprzez zwiększenie aktywności czynników transkrypcyjnych w neuronach hamuje apoptozę, nasila różnicowanie neuronów i hamuje lokalne procesy pozapalne, indukowane przez stres. Badano także działanie antagonisty rec. PPAR gamma – związek GW9662. Badanie przeprowadzono na imponującej liczbie zwierząt – 700 szczurów. Zastosowano stres unieruchomienia przez 21 dni. Przeprowadzono szereg testów behawioralnych, w tym testy na procesy uczenia i pamięci – labirynt wodny Morris'a, labirynt 8-ramienny, labirynt Barnes'a, itp. Oznaczano kortykosteron oraz ekspresję genu BDNF metodą RT PCR. Zastosowano właściwą analizę statystyczną.

Wykazano, że telmisartan w niehipotensyjnej dawce 1 mg/kg hamował szkodliwy efekt stresu unieruchomienia na pamięć w teście biernego unikania oraz rozpoznawania obiektów, natomiast był bez wpływu na aktywność motoryczną i eksploracyjną oraz zachowanie lękowe w teście otwartego pola i uniesionego labiryntu krzyżowego. Telmisartan nie wpływał także na hamujące działanie stresu na przyrost masy ciała szczurów. Podobne efekty uzyskano w teście Morrisa, labiryntu radialnego oraz Barnes'a. W kolejnym etapie wykazano, że telmisartan hamował także efekty stresu na stężenie kortykosteronu w surowicy, normalizował ekspresję genu BDNF w korze przedczołowej. Nie stwierdzono interakcji antagonisty rec. PPAR podawanego łącznie z telmisartanem. Natomiast czwarta praca włączona do ocenianego cyklu doniesień jest pracą przeglądową, dotyczącą roli blokady systemu angiotensynowego mózgu w terapii zaburzeń psychicznych oraz neurodegeneracyjnych i ma charakter podsumowujący obecny stan wiedzy w tym zakresie.

Rozprawa doktorska lek. medycyny Dominika Wincewicza jest ciekawym podsumowaniem aktualnego etapu badań nad poza naczyniową rolą angiotensyny II. Autor skupił się na znaczeniu interakcji z rec. AT1. Spektrum oddziaływań angiotensyny jest naturalnie znacznie większe. Na przykład, pozostaje do odpowiedzi pytanie jak zmiany ciśnienia krwi pod wpływem stresu i rola w tym zjawisku angiotensyny II, mogły przyczynić się do pogorszenia mechanizmów pamięciowych. Teoretycznie, angiotensyna wydzielana pod wpływem stresu mogłaby prowadzić do zmian neurodegeneracyjnych w mózgu. Angiotensyna II reguluje również homeostazę wodno-elektrolitową organizmu, pobudzenie współczulnego układu nerwowego oraz biosyntezę i wydzielanie niektórych hormonów kory nadnerczy. Pozostaje także pytanie jak stres i telmisartan wpływał na aktywność innych systemów neuroprzekaźnikowych związanych z uczeniem i pamięcią, np. unerwienie serotoninowe i katecholaminergiczne mózgu. Znaczenie badań nad rolą zmian w ekspresji genu BDNF jest z kolei poddane w wątpliwość przez najnowsze doniesienia wskazujące na brak neurogenezy w mózgu dojrzałych ludzi (*Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. S. F. Sorrells i wsp. Nature, vol. 555, 377, 377-381*). Te wszystkie uwagi nie mają, naturalnie, na celu pomniejszenia jakości analiz przeprowadzonych przez doktoranta. Rozprawa doktorska charakteryzuje się bardzo wysoką jakością badań behawioralnych, zastosowano właściwą metodologię, postawiono istotne i uzasadnione współczesnym stanem wiedzy pytanie badawcze, a wyniki w istotny sposób przyczyniły się do postępu wiedzy na temat efektów ośrodkowych angiotensyny II.

W podsumowaniu, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca doktorska lek. med. Dominika Wincewicza pt. *Kompensacja stresogennych deficytów pamięci w wyniku blokady ośrodkowych receptorów angiotensyny II typu 1*, spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, z pozostałymi zmianami. Jest przykładem bardzo starannie i poprawnie wykonanej pracy badawczej. Nie mam więc wątpliwości, że stanowi odpowiednią podstawę do przeprowadzenie dalszych etapów obrony pracy doktorskiej.

Prof. dr med. Adam Płaźnik

Instytut Psychiatrii i Neurologii
ZAKŁAD NEUROCHEMII
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Prof. dr hab. med. Adam Płaźnik

Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i neurologii
02-953 Warszawa, ul. Sobieskiego 9