Prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
Broniewskiego 26
71 - 460 Szczecin

Szczecin 2018-06-14

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Dominika Wincewicza „Kompensacja stresogennych deficytów pamięci w wyniku blokady ośrodkowych receptorów angiotensyny II typu 1"

Psychologiczny stres poprzedza i indukuje wystąpienie reaktywnych zaburzeń psychicznych. Skutkuje również zaostrzeniem objawów wszystkich pozostałych chorób psychicznych, w szczególności deficytów funkcji poznawczych. Próby sprecyzowania rozmiaru utraty zdrowia ze względów medycznych (Global Burden of Disease - WHO) wskazują, iż choroby psychiczne są główną przyczyną niepełnosprawności na świecie, której koszty przewyższają wydatki związane z opieką kardiologiczną i onkologiczną łącznie. Jest to spowodowane niewystarczającą skutecznością obecnie stosowanego leczenia psychofarmakologicznego w zmniejszaniu niepełnosprawności i rozpowszechnienia poważnych zaburzeń psychicznych.

W tym kontekście temat podjęty w pracy doktorskiej jest ważny poznawczo i może mieć implikacje wdrożeniowe.

Dysertacja zawarta jest na 75 stronach. Na początku został umieszczony wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Indeks stosowanych skrótów, Wstęp, Cel pracy, Materiały i Metody, Wyniki oraz Wnioski. Następnie na stronach 18 - 60 przedstawione są całe prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej. Umieszczono także Streszczenie w języku polskim i angielskim oraz cztery Uchwały Komisji Bioetycznej.
Piśmiennictwo zawiera 30 zagranicznych pozycji.

W skład pracy wchodzą 4 publikacje:

1. Wincewicz D, Braszko JJ. Telmisartan attenuates cognitive impairment caused by chronic stress in rats. *Pharmacol Rep.* 2014; 66(3):436-41.
2. Wincewicz D, Braszko JJ. Angiotensin II ATI receptor blockade by telmisartan reduces impairment of spatial maze performance induced by both acute and chronic stress. *I Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16(3):495-505.
3. Wincewicz D, Juchniewicz A, Waszkiewicz N, Braszko JJ. Angiotensin II type 1 receptor blockade by Telmisartan prevents stress-induced impairment ol memory via HPA axis deactivation and up-regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016; 148:108-18.
4. Wincewicz D, Braszko JJ. Systematic review: Validation of brain angiotensin system blockade as a novel drug target in pharmacological treatment of neuropsychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry* 2017; 50(6):233-247.

Łączna punktacja publikacji: Impact Factor 8.791; MNiSW 90.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, oceniono wpływ przewlekłego stresu i telimisartanu (TLM) na pamięć u awersyjnie i apetytywnie motywowanych szczurów. Dodatkowo, w drugiej z prezentowanych prac, badano czy stosowanie TLM zmniejsza nasilenie deficytów poznawczych indukowanych stresem, oceniając pamięć przestrzenną zależną od hipokampa stosując metody o zmiennym nasileniu bodźców awersyjnych, tj. o różnym nasileniu stresu. W trzeciej z prezentowanych prac, podjęto próbę oceny udziału blokady ATiR oraz stymulacji PPAR-gamma w mechanizmie neuroprotekcji w wyniku stosowania TLM.

Głównym celem badania było zbadanie przeciwstresowego działania telmisartanu poprzez ocenę kompensacji zaburzeń poznawczych spowodowanych przewlekłym psychologicznym stresem u szczurów oraz ocena udziału stymulacji receptorów PPAR-gamma przez telmisartan w znoszeniu negatywnych skutków przewlekłego stresu na procesy poznawcze.

W badaniach przebadano zwierzęta laboratoryjne - szczury Wistar WAG/Amk (ok. 700 szt.); początkowo 4 grupy (kontrola, stres, telmisartan, stres+telmisartan); następnie 8 grup (kontrola, telmisartan, GW9662, telmisartan+GW9662, stres, stres+telmisartan, stres+GW9662, stres+telmisartan+GW9662); Grupy liczące 8 - 10szt. osobników o wyjściowej masie ciała ok. 150g. Wybrane struktury mózgowia odpowiedzialne za wyższe czynności poznawcze (hipokamp, kora przedczołowa) oraz surowica krwi.
Zastosowano lek: Telmisartan (lmg/kg), GW9662 - antagonista receptora PPAR-gamma (0.5mg/kg).

Wykorzystano metody:

- ✓ Procedurę przewlekłego stresowania poprzez unieruchomienie (2.5h dziennie) przez 21 dni.
- ✓ Klasyczne metody psychofarmakologii behawioralnej: wolne pole - OF; uniesiony labirynt „plus" - EPM; rozpoznawanie obiektów - OR; unikanie bierne - PA; labirynt wodny Morris'a - MWM; labirynt 8-ramienny - RAM; labirynt Barnes'a - BM).
- ✓ Oznaczenia biochemiczne: kortykosteron - metoda immunoenzymatyczna.
- ✓ Techniki biologii molekularnej: RT PCR ekspresja BDNF/Tpb (neurotroficznego czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego o udowodnionym wpływie na neurotransmisję mózgową, neurogenezę oraz funkcje poznawcze) w wybranych strukturach mózgu.

Wyniki badań opracowano statystycznie, wykorzystując metody jednoczynnikowej oraz dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) w układzie pojedynczych oraz powtarzanych pomiarów (w zależności od rodzaju eksperymentu). Pierwszy międzygrupowy czynnik doświadczalny to stres. Drugi międzygrupowy czynnik to wariant substancji leczniczej z poziomami: TLM oraz GW9662. Czynnikiem powtarzanych pomiarów był czas. Powyższe czynniki doświadczalne i ich poziomy tworzyły układ 2x2.
Poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Doktorant sformułował następujące wnioski płynące z wyników jego badań:

Stosowanie telmisartanu w niehipotensyjnej dawce lmg/kg znosiło skutki przewlekłego stresu na pamięć hipokampalną (przestrzenną) i niehipokamplaną, nie wpływając jednocześnie na aktywność psychomotoryczną i zachowania lękowe. Telmisartan istotnie statystycznie obniżał stężenie CORT w surowicy krwi oraz normalizował ekspresję

genu BDNF w hipokampie i zwiększał ekspresję genu BDNF w korze przedczołowej stresowanych zwierząt. Powyższe efekty obserwowano również po stosowaniu GW9662, co wskazuje, iż przeciwstresowe efekty działania telmisartanu są skutkiem blokady receptorów AT_X oraz że udział receptorów PPAR-gamma w tych efektach jest nieistotny. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność przeprowadzenia próby klinicznej, otwierając możliwość rozszerzenia wskazań do stosowania telmisartanu w warunkach przewlekłego stresu i chorobach psychicznych.

Do pracy nie mam uwag merytorycznych: napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno. Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego przez Doktoranta.

Biorąc pod uwagę jakość badań zawartych w jego doktoracie jak i publikacje w czasopismach indeksowanych wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej.

W końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska lek. med. Dominika Wincewicza **„Kompensacja stresogennych deficytów pamięci w wyniku blokady ośrodkowych receptorów angiotensyny II typu 1"** w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz art. 251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. nr 65 poz. 595 z 2003 r.; Dz. U. Nr 164, poz. 1365 z 2005 r. oraz Dz. U. Nr 84, poz. 455 z 2011 r.; Dz. U. z 2015 r poz. 1842, Dz. U. z 2016 r., poz. 882 i poz.1586).

6567572
prof. dr hab. Janusz Samochowiec
specjalista psychiatra
certyfikowany psychoterapeuta PTP
nr 475