Prof. dr hab. n. med. Dorota Frydecka
Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, 30.05.2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pana mgr. Ovinuchi Prince Ejiohuo pt. **„The role of stress in the development and the course of severe mental illnesses"**. Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym dr hab. Joanny Pawlak oraz prof. dr hab. Aleksandry Szczepankiewicz w Katedrze Genetyki Psychiatrycznej, w Pracowni Biologii Molekularnej i Komórkowej, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Recenzowana rozprawa ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej opartej na cyklu publikacji naukowych i zawiera wszystkie wymagane elementy strukturalne. Praca liczy 110 stron i obejmuje m.in. wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora, opis aktywności naukowej Doktoranta, wprowadzenie teoretyczne, cele i hipotezy badawcze, opis metodologii, omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu, wnioski i perspektywy dalszych badań, streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie publikacji, oświadczenia współautorów. Rozprawa została przygotowana starannie pod względem merytorycznym i edytorskim.

Badania objęte rozprawą uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W dokumentacji rozprawy zamieszczono Uchwałę nr 44/24, podjętą na posiedzeniu Komisji Bioetycznej w dniu 10 stycznia 2024r., dotyczącą pozytywnego zaopiniowania poprawki do protokołu badania pt. „Mechanizmy molekularne działania litu w depresji i manii: model zwierzęcy i analiza kliniczna w chorobie afektywnej dwubiegunowej". Komisja przyjęła również do wiadomości informację o wydzieleniu z powyższego projektu tematu pracy doktorskiej Pana Ovinuchi Ejiohuo pt. „The role of stress in the development and the course of severe mental illnesses", zgodnie z aneksem nr 5 z dnia 10.01.2024 r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 1194/16 z dnia 01.12.2016r.

Podjęty przez Doktoranta temat jest interesujący, aktualny i istotny zarówno z punktu widzenia psychiatrii klinicznej, jak i biologii molekularnej oraz psychiatrii translacyjnej. Rola stresu w etiologii, przebiegu i nawrotowości ciężkich zaburzeń psychicznych, w

szczególności choroby afektywnej dwubiegunowej, pozostaje jednym z kluczowych zagadnień współczesnej psychiatrii biologicznej. Szczególnie wartościowe jest podjęcie próby integracji danych klinicznych, genetycznych, molekularnych oraz bioinformatycznych w celu lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podłoża zaburzeń związanych ze stresem.

Rozprawa doktorska została oparta na cyklu czterech publikacji naukowych:

1. Ejiohuo O., Bilska K., Narożna B., Skibińska M., Kapelski P., Dmitrzak-Węglarz M., Szczepankiewicz A., Pawlak J. **The implication of ADRA2A and AVPRIB gene variants in the aetiology of stress-related bipolar disorder.** *Journal of Affective Disorders*, 2025; 368: 249–257. DOI: 10.1016/j.jad.2024.09.072. MNiSW 2025 = 140 pkt, IF 2025 = 4,9.
2. Ejiohuo O., Bilska K., Gattner K., Mech Ł., Spalek D., Skibińska M., Dmitrzak-Węglarz M., Kapelski P., Narożna B., Budziński B., Szczepankiewicz A., Pawlak J. **Association of FKBP5 Gene Polymorphism with Insomnia Symptoms in the Depressive Episodes of Stress-Related Bipolar Disorder.** *Advances in Medical Sciences*, 2025; 70(2): 335–345. DOI: 10.1016/j.advms.2025.09.004. 11. MNiSW 2025 = 100 pkt, IF 2025 = 2,6.
3. Ejiohuo O., Bajia D., Pawlak J., Szczepankiewicz A. **In silico identification of novel ligands targeting stress-related human FKBP5 protein in mental disorders.** *PLoS ONE*, 2025; 20(3): e0320017. DOI: 10.1371/journal.pone.0320017. Numer artykułu: e0320017. MNiSW 2025 = 100 pkt, IF 2025 = 2,9.
4. Ejiohuo O., Bajia D., Pawlak J., Szczepankiewicz A. **Asoprisnil as a Novel Ligand Interacting with Stress-Associated Glucocorticoid Receptor.** *Biomedicines*, 2024; 12(12): 2745. DOI: 10.3390/biomedicines12122745. MNiSW 2025 = 100 pkt, IF 2025 = 3,9.

Łączny współczynnik Impact Factor publikacji wchodzących w skład cyklu wynosi 14,3, a łączna punktacja MNiSW 440 punktów. Należy również podkreślić znaczną aktywność naukową Doktoranta w trakcie kształcenia doktorskiego, obejmującą dodatkowe publikacje, wystąpienia konferencyjne, udział w szkoleniach i warsztatach, uzyskane nagrody oraz aktywność recenzencką.

Na szczególne podkreślenie zasługuje również fakt, że realizacja rozprawy była wspierana środkami pozyskanymi przez Doktoranta w ramach grantów badawczych: Poznan University of Medical Sciences Doctoral School Large Research Grant dla Ovinuchi Ejiohuo nr 126/2024/DGB oraz Poznan University of Medical Sciences Doctoral School Small

Research Grant nr 190/2025/MGB, finansowanych ze środków statutowych dla młodych naukowców. Świadczy to o aktywności Doktoranta w zakresie pozyskiwania środków na realizację badań naukowych oraz o pozytywnej ocenie wartości planowanych projektów przez jednostkę finansującą.

Celem rozprawy doktorskiej była analiza roli stresu w rozwoju i przebiegu ciężkich zaburzeń psychicznych, ze szczególnym uwzględnieniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Doktorant sformułował cele szczegółowe dotyczące: oceny różnic w zakresie polimorfizmów genów związanych z osią podwzgórze–przysadka–nadnercza u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z poprzedzającym stresorem i bez takiego stresora; analizy związku wariantów genu *FKBP5* z objawami bezsenności w epizodach depresyjnych; identyfikacji i charakterystyki związków naturalnych i syntetycznych wiążących się z białkiem FKBP5; oraz oceny potencjału terapeutycznego ligandów receptora glikokortykoidowego.

Metodologia rozprawy ma charakter wielowymiarowy i obejmuje analizy kliniczne, molekularne, statystyczne oraz bioinformatyczne. W badaniach wykorzystano dane pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, ocenianych m.in. z zastosowaniem standaryzowanych narzędzi klinicznych, takich jak SCID, OPCRIT, COPE, a także skal oceny objawów afektywnych. Analizy molekularne dotyczyły genów zaangażowanych w reakcję stresową, natomiast część bioinformatyczna obejmowała dokowanie molekularne, symulacje dynamiki molekularnej oraz ocenę właściwości farmakokinetycznych i toksykologicznych potencjalnych ligandów. Tak szerokie podejście należy uznać za mocną stronę rozprawy, ponieważ pokazuje zdolność Doktoranta do pracy na styku kilku dyscyplin i wykorzystania metod charakterystycznych dla psychiatrii klinicznej, genetyki i biologii obliczeniowej.

W pierwszej publikacji Doktorant wraz ze współautorami wykazał znaczenie wariantów genów *ADRA2A* i *AVPR1B* w etiologii choroby afektywnej dwubiegunowej związanej ze stresem. Analiza 114 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w grupie 550 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej pozwoliła wskazać warianty różnicujące osoby z obecnością stresora przed początkiem choroby i bez takiego stresora. Wyniki te mają znaczenie dla lepszego rozumienia interakcji gen–środowisko w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

W drugiej publikacji analizowano związek polimorfizmów genu *FKBP5* z objawami bezsenności w epizodach depresyjnych choroby afektywnej dwubiegunowej. Uzyskane wyniki wskazują, że wariant rs755658 genu *FKBP5* może być związany z większym

ryzykiem występowania bezsenności u osób eksponowanych na stresory. Jest to szczególnie ważne, ponieważ zaburzenia snu stanowią istotny klinicznie wymiar zaburzeń afektywnych, a jednocześnie mogą pośredniczyć w biologicznych konsekwencjach przewlekłego stresu.

Trzecia publikacja dotyczyła identyfikacji potencjalnych ligandów białka FKBP5 z zastosowaniem metod in silico. Doktorant wskazał m.in. ruskogeninę, neoruskogeninę i kurkuminę jako związki wykazujące korzystny profil wiązania, stabilności oraz przewidywanych właściwości farmakokinetycznych i toksykologicznych. Praca ta ma charakter translacyjny i stanowi interesujący przykład wykorzystania metod bioinformatycznych w poszukiwaniu potencjalnych nowych celów terapeutycznych w psychiatrii.

Czwarta publikacja koncentrowała się na analizie ligandów receptora glikokortykoidowego, w szczególności asoprisnilu, jako potencjalnej alternatywy dla mifepristonu w modulowaniu układów związanych z odpowiedzią stresową. Wyniki wskazują na korzystny profil asoprisnilu pod względem stabilności interakcji z receptorem glikokortykoidowym i potencjalnie niższego ryzyka toksyczności. Badanie to otwiera dalszą perspektywę dla badań przedklinicznych nad modulacją osi stresu w zaburzeniach psychicznych.

Do najważniejszych osiągnięć rozprawy należy zaliczyć próbę połączenia klasycznych modeli etiologicznych, takich jak model podatność–stres, z nowoczesnymi metodami analizy genetycznej, molekularnej i obliczeniowej. Praca wskazuje, że stres może różnicować nie tylko przebieg kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej, ale również jej biologiczne podłoże. Uzyskane wyniki mają potencjalne znaczenie dla rozwoju psychiatrii spersonalizowanej, w tym dla identyfikacji markerów ryzyka, monitorowania pacjentów oraz opracowywania nowych strategii terapeutycznych.

Jednocześnie należy podkreślić, że spójność cyklu ma przede wszystkim charakter konceptualny, a nie eksperymentalny. Rozprawa nie przedstawia jednego ciągu dowodowego prowadzącego od konkretnego wariantu genetycznego poprzez potwierdzoną zmianę funkcjonalną aż do oddziaływania określonego ligandu. Bardziej trafne jest zatem traktowanie pracy jako zestawu komplementarnych badań dotyczących różnych poziomów biologii odpowiedzi stresowej niż jako pełnego modelu translacyjnego. Taka konstrukcja jest jednak akceptowalna w rozprawie doktorskiej opartej na cyklu publikacji, pod warunkiem właściwego wyważenia wniosków.

Mam kilka drobnych uwag do przedstawionej mi rozprawy doktorskiej dotyczących przede wszystkim sposobu definiowania i pomiaru stresu, eksploracyjnego charakteru części

analiz genetycznych i braku niezależnej replikacji oraz ograniczonej możliwości bezpośredniego przełożenia wyników *in silico* na wnioski kliniczne.

1. W badaniach klinicznych obecność stresora przed pierwszym epizodem choroby była oparta na retrospektywnym samoopisie pacjenta, a szczegółowa charakterystyka stresora — jego rodzaj, nasilenie, czas trwania i kontekst — nie była systematycznie rejestrowana. W rozprawie warto byłoby bardziej szczegółowo omówić ograniczenia wynikające z retrospektywnej oceny obecności stresora przed początkiem choroby, w tym możliwy wpływ pamięci pacjenta i subiektywnej interpretacji zdarzeń stresowych.
2. Kolejnym ograniczeniem jest eksploracyjny charakter części analiz genetycznych. W niektórych analizach obserwowane zależności nie utrzymywały istotności po korekcji na wielokrotne porównania, a część wniosków oparto na wynikach wymagających niezależnej replikacji. Autor sam wskazuje konieczność ostrożnej interpretacji i dalszych badań potwierdzających. Ograniczenia te nie podważają wartości naukowej pracy, ale wskazują, że jej wyniki powinny być traktowane przede wszystkim jako generujące hipotezy i wymagające dalszej walidacji. Jest to szczególnie ważne w kontekście genetyki psychiatrycznej, gdzie efekty pojedynczych wariantów są zazwyczaj niewielkie, a odtwarzalność wyników zależy od wielkości prób, jakości fenotypowania i niezależnej replikacji.
3. W dwóch pracach o charakterze *in silico* podjęto próbę identyfikacji potencjalnych ligandów białka FKBP5 oraz receptora glukokortykoidowego, a więc dwóch istotnych elementów regulacji odpowiedzi stresowej. Należy jednak zachować ostrożność w przenoszeniu wyników obliczeniowych na poziom kliniczny. Dokowanie molekularne i dynamika molekularna dostarczają informacji o potencjalnym wiązaniu i stabilności kompleksów ligand–białko, ale nie stanowią dowodu skuteczności biologicznej ani terapeutycznej. Sama rozprawa wskazuje na konieczność dalszej walidacji eksperymentalnej, obejmującej m.in. badania strukturalne, komórkowe i *in vivo*. Wartościowe byłoby bardziej szczegółowe omówienie ścieżki translacyjnej prowadzącej od wyników *in silico* do ich ewentualnej walidacji przedklinicznej i klinicznej.

Uwagi te nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy, lecz mogą stanowić wskazówkę przy przygotowywaniu kolejnych publikacji oraz planowaniu dalszych etapów badań eksperymentalnych i klinicznych.

Reasumując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr. Ovinuchi Prince Ejiohuo pt. „*The role of stress in the development and the course of severe mental illnesses*" ma dużą wartość poznawczą i istotny potencjał translacyjny. Praca dotyczy ważnego i aktualnego problemu badawczego, została oparta na cyklu publikacji naukowych w recenzowanych czasopismach, a uzyskane wyniki stanowią oryginalny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej biologicznych mechanizmów stresu w ciężkich zaburzeniach psychicznych.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w obowiązujących przepisach prawa. Wnoszę o dopuszczenie Pana mgr. Ovinuchi Prince Ejiohuo do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy, jej oryginalny charakter, interdyscyplinarne ujęcie problemu badawczego, publikacyjny dorobek stanowiący podstawę dysertacji, a także potencjał translacyjny uzyskanych wyników, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr. Ovinuchi Prince Ejiohuo.

Prof. dr hab. n. med. Dorota Frydecka

