UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
COLLEGIUM NOVUM
ZAKŁAD FARMAKOLOGII KLINICZNEJ
J. WASZYNGTONA 15A, 15-274 BIAŁYSTOK
tel./fax. (48) (85) 745 06 47, e-mail: clinpnan@umb.edu.pl

Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A, 15-247 Białystok

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Ovinuchi Prince Ejiohuo

„The role of stress in the development and the course of severe mental illnesses"

wykonanej w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii i Pracowni Badań Komórkowych i Molekularnych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Utrzymanie homeostazy organizmu w zakresie stałego środowiska wewnętrznego i jego oddziaływania ze środowiskiem zewnętrznym zależy od mechanizmów nerwowo-humoralnych, które regulują funkcje struktur poznawczo-emocjonalno-pamięciowo-behawioralnych. Aktywacja mechanizmów adaptacyjnych przez czynniki stresowe zachodzi przez uruchomienie precyzyjnej kaskady molekularnej, która obejmuje modyfikacje epigenetyczne, selektywną ekspresję genów oraz zmiany na poziomie cząsteczkowym i strukturalnym istniejących białek. Te procesy pozwalają komórce naprawić uszkodzenia i przetrwać lub uruchomić kontrolowaną śmierć komórkową. W odróżnieniu od stresu krótkotrwałego, który mobilizuje organizm do działania, stres długotrwały wyczerpuje zasoby adaptacyjne, negatywnie wpływając na funkcjonowanie większości układów narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Ma to szczególne znaczenie w procesach regulacji neurotransmiterów (serotonina, dopamina, noradrenalina), funkcji osi osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i wpływa na plastyczność synaptyczną i neurogenezę. Zmiany chemiczne i brak równowagi w mózgu odgrywają rolę w rozwoju zaburzeń adaptacyjnych i mogą wpływać na sposób przetwarzania i reagowania na stresory predysponując do rozwoju dysfunkcji psychicznych. Pomimo postępów w badaniach, genetyczne i biologiczne tło wpływu stresu na zaburzenia psychiczne jest mało poznane. Zrozumienie genetycznych i biologicznych aspektów zaburzeń adaptacyjnych może mieć kluczowe implikacje dla leczenia i pomóc w identyfikacji osób wysokiego ryzyka, dostosowaniu strategii prewencji i personalizacji podejść terapeutycznych.

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest wielopostaciowym zespołem naprzemiennie występujących epizodów depresji i manii w następstwie interakcji czynników genetycznych i epigenetycznych z wpływami środowiskowymi. Zidentyfikowane czynniki genetyczne związane z BP obejmują zmiany w genach związanych z regulacją osi podwzgórze-przysadka-nadnerka (HPA), stresory środowiskowe wpływają bezpośrednio lub pośrednio na rozwój, postęp i nasilenie choroby.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska wpisuje się w ważny nurt badawczy mający na celu poszerzenie wiedzy na temat patogenezy ChAD i skutecznej terapii. Podstawą jest rosnąca liczba badań dotyczących molekularnej heterogeniczności zaburzeń psychicznych, w tym analiza sygnatur molekularnych u osób z ChAD pod wpływem obecności stresorów. Tematyka pracy jest nie tylko interesująca i oryginalna, ale przede wszystkim ważna z klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska liczy 110 stron, na które składa się wykaz prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, zestawienie dorobku naukowego Doktoranta, wstęp i omówienie prac wchodzących w cykl z wnioskami, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim, załączone publikacje z cyklu, pisemne oświadczenia współautorów publikacji, uchwała Komisji Bioetycznej, wykaz słów kluczowych i skrótów oraz informacje o źródle finansowania badań. Poszczególne części rozprawy doktorskiej opisane są w sposób zrozumiały, a ich układ jest przejrzysty.

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa mgr Ovinuchi Prince Ejiohuo w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora obejmuje łącznie 21 prac naukowych, których współczynnik oddziaływania (IF) wynosi 56.1, a sumaryczna liczba punktów MNiSW - 1285. Dorobek naukowy uzupełnia 3 komunikaty opublikowane w materiałach zjazdowych. Wyrazem aktywności naukowej Doktoranta jest Jego udział jako kierownika w realizacji 2 projektów badawczych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cykl czterech oryginalnych prac naukowych opublikowanych w latach 2024-2025 w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym IF wynoszącym 14.3 i punktacji MNiSW 440. Prace są spójne tematycznie i ściśle związane z tematem rozprawy doktorskiej. W każdej publikacji Doktorant jest pierwszym autorem ze znaczącym wkładem w ich powstanie potwierdzonym przez pozostałych współautorów.

Celem rozprawy było zbadanie roli stresu w rozwoju i postępie ciężkich chorób psychicznych, w tym ChAD, w oparciu o identyfikację biomarkerów, mechanizmów, czynników predykcyjnych oraz potencjalnych cząsteczek terapeutycznych i celów związanych ze stresem.

Wstęp stanowi teoretyczną podstawę rozprawy i jest wprowadzeniem w problematykę stresu jako czynnika wpływającego na wystąpienie i przebieg poważnych chorób psychicznych ze

szczególnym uwzględnieniem ChAD. W oparciu o trafnie dobrane i aktualne publikacje z dziedziny, Doktorant przedstawia aktualną definicję stresu i omawia zwięźle wybrane modele stresu wskazując na znaczną złożoność omawianego zagadnienia. W zakresie czynników genetycznych i biologicznych, Doktorant ograniczył się do ogólnych informacji. Nie jest to wadą, ale zwięzłe omówienie czynników będących przedmiotem badań, w tym genu FKBP5 i jego produktu, uzasadniłoby jego wybór i założenia przedstawione w hipotezach badawczych rozprawy doktorskiej. Na uwagę zasługuje zwłaszcza fakt, że w cyklu publikacji przedstawionych do rozprawy doktorskiej nie ma pracy poglądowej, która mogłaby takie informacje uzupełnić.

Kolejny rozdział poświęcony jest założeniom pracy badawczej. Hipoteza pierwotna i podhipoteza są logiczne i zakładają, że mechanizmy molekularne odpowiedzi na stres, zwłaszcza polimorfizmy genów osi HPA oraz ich farmakologiczna modulacja, istotnie wpływają na ujawnienie się, przebieg i leczenie ChAD oraz powiązanych zaburzeń psychicznych. W ramach podhipotezy założono, że obecność stresora przed zachorowaniem różnicuje pacjentów pod względem genetycznym i klinicznym (w tym wariantów genu *FKBP5* powiązanych z bezsennością), a substancje stabilnie wiążące się z białkiem FKBP5 i receptorem glukokortykoidowym stanowią bezpieczniejszą alternatywę terapeutyczną. Cel pracy jest jasno sformułowany, precyzyjny i ściśle powiązany z założeniami pracy.

Doktorant zwięźle opisał metodologię w zakresie pozyskania prób biologicznych, ich analizy i przetwarzania wyników i danych klinicznych.

Publikacje wchodzące w skład cyklu stanowiącego rozprawę doktorską przeszły pozytywnie proces publikacyjny w recenzowanych czasopismach i zostały omówione w kolejnych trzech podrozdziałach. Z obowiązku recenzenta odniosę się do kwestii, które w mojej ocenie mogą być istotne dla powyższej rozprawy i stanowić wskazówkę w przyszłych badaniach.

Publikacja *„The implication of ADRA2A and AVPRIB gene variants in the aetiology of stress-related bipolar disorder" (Journal of Affective Disorders; 368. 2025; 249–257; Publikacja I)* dotyczy identyfikacji wariantów genów u pacjentów z ChAD indukowanej stresem i ich znaczeniu w modyfikacji indywidualnej odpowiedzi na stresory. Badanie wnosi istotny wkład w zrozumienie etiologii choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) poprzez identyfikację specyficznych wariantów genów *ADRA2A* i *AVPR1B*, które modyfikują indywidualną odpowiedź na stres. Analiza 114 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) przeprowadzona u 550 pacjentów pozwoliła wykazać, że wariant rs3750625 (gen *ADRA2A*) stanowi czynnik ryzyka zachorowania pod wpływem stresu, podczas gdy wariant rs28536160 (gen *AVPR1B*) wykazuje potencjalne działanie ochronne i buforuje negatywny wpływ środowiska. Choć uzyskane wyniki silnie wspierają model interakcji gen-

środowisko i otwierają drzwi do wczesnej stratyfikacji ryzyka oraz personalizacji terapii, Doktorant podkreśla konieczność ich replikacji na większych grupach badawczych oraz przeprowadzenia dalszych analiz funkcjonalnych.

W drugiej pracy cyklu rozprawy doktorskiej *„Association of FKBP5 Gene Polymorphism with Insomnia Symptoms in the Depressive Episodes of Stress-Related Bipolar Disorder" (Advances in Medical Sciences 70 (2). 2025; 335–345; Publikacja II)* Doktorant ocenił zależność między polimorfizmami genu *FKBP5* a objawami bezsenności u osób z ChAD, ze szczególnym uwzględnieniem efektów związanych ze stresem. Doktorant analizował osiem wariantów genu *FKBP5* u 347 pacjentów i wykazał, że polimorfizm rs755658 genu *FKBP5* był powiązany z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia bezsenności u osób narażonych na stres. Uzyskane wyniki wskazują, że gen *FKBP5*, a w szczególności wariant rs755658, wyłania się jako potencjalny biomarker modulacyjny, zapewniając wgląd w mechanizmy, poprzez które zaburzenia snu mogą wchodzić w interakcję ze szlakami związanymi ze stresem, zwiększając ryzyko depresji. W mojej ocenie wyniki Doktoranta mają duży potencjał i znaczenie kliniczne.

Publikacja *„In silico identification of novel ligands targeting stress-related human FKBP5 protein in mental disorders" (PLoS ONE. 2025; 20(3): e0320017; Publikacja III)* dostarcza istotnych informacji na temat strukturalnej modulacji białka FKBP5, kluczowego ko-chaperonu osi HPA zaangażowanego w patofizjologię zaburzeń psychicznych (w tym ChAD). Doktorant korzystając z metod komputerowych in silico takich jak dokowanie i dynamika molekularna wykazał, że ruskogenina i neoruskogenina mają znacznie silne powinowactwo wiązania z FKBP5 tworząc stabilne kompleksy i specyficznie zwiększając elastyczność konformacyjną tego białka. Ten indukowany przez ligandy wzrost dynamiki strukturalnej może znosić zależną od FKBP5 inhibicję receptora glukokortykoidowego (GR), co w konsekwencji stwarza szansę na przywrócenie prawidłowego ujemnego sprzężenia zwrotnego kortyzolu i wyciszenie neurobiologicznych skutków przewlekłego stresu. Dodatkowo analizowane związki wykazały korzystne parametry wchłaniania, w tym kluczową dla leków działających na ośrodkowy układ nerwowy zdolność przenikania bariery krew-mózg. Podsumowując, praca ta potwierdza wartość wirtualnego przesiewu w przedklinicznym odkrywaniu leków oraz wskazuje badane fitozwiązki jako obiecujące modulatory molekularne FKBP5, które wymagają jednak dalszej walidacji eksperymentalnej w warunkach in vitro i in vivo. Jest to szczególnie ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ teoretyczne modele farmakokinetyczne nie uwzględniają rzeczywistych szlaków metabolicznych i wpływu mikrośrodowiska tkankowego. Czy podobna analiza w warunkach *in vitro* i *in vivo* mogłaby w przyszłości stanowić uzupełnienie przedstawionej pracy?

W czwartej pracy cyklu rozprawy doktorskiej *„Ligand Interacting with Stress-Associated Glucocorticoid Receptor" (Biomedicines. 2024; 12(12):2745; Publikacja IV)* Doktorant skupił się na identyfikacji nowych i skutecznych ligandach receptora glukokortykoidowego jako potencjalnych strategii terapeutycznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej o podłożu stresowym. Analiza właściwości farmakokinetycznych związków chemicznych o różnej strukturze wykazały, że azoprisnil stanowi wysoce obiecującą, bezpieczniejszą i efektywniejszą alternatywę dla mifepristonu w zakresie modulacji receptora glukokortykoidowego (GR), oferując zrównoważony profil farmakologiczny o istotnym znaczeniu dla terapii zaburzeń psychicznych związanych z dysregulacją osi HPA. Mimo że praca opiera się na wyłącznie na predykcjach komputerowych, uzyskane wyniki tworzą solidne podstawy pod dalsze badania przedkliniczne i kliniczne. Z obowiązku recenzenta – farmakologa zachęcam do dalszej wertyfikacji wyników na modelach *in vitro* i *in vivo*.

Podsumowanie rozprawy doktorskiej stanowi jednolity tekst, w którym Doktorant zawarł wnioski odpowiadające założeniom pracy, przedstawionym celom i wynikom pracy. Opracowanie tej części w formie kilku punktów znacznie zwiększyłoby przejrzystość treści. Doktorant nawiązuje również do badań, które są prowadzone aktualnie celem rozszerzenia tematyki rozprawy doktorskiej. Rozprawę doktorską zamyka spis piśmiennictwa zawierający 62 pozycje, które trafnie odnoszą się do tematyki pracy.

Podsumowując omówiony powyżej cykl publikacji składających się na rozprawę doktorską mgr Ovinuchi Prince Ejiohuo, uważam, że tematyka pracy jest interesująca, a przedstawione wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego. Całość pracy oceniam pozytywnie. Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. "The role of stress in the development and course of severe mental illnesses"spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Ovinuchi Prince Ejiohuo do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

ADIUNKT
Zakład Farmakologii Klinicznej
Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat

Białystok, 23.06.2026

Dr hab. n. med. Przemysław Wielgat