Autoreferat

1. Imię i Nazwisko:

   Anna Leszczyńska-Rodziewicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

   1997 - lekarz medycyny, na Wydziale Lekarskim UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   2005 - doktor nauk medycznych - rozprawa doktorska pod tytułem: **Badania genów kandydujących związanych z układem dopaminergicznym, serotoninergicznym i noradrenergicznym w chorobie afektywnej dwubiegunowej,** Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   Promotor: Prof. dr hab. Joanna Hauser

   2006 – specjalista psychiatra.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ ~~artystycznych:~~

   1997 - 1998 - lekarz stażysta Wielkopolskie Centrum Onkologii,

   1998 - 1999 - lekarz asystent Wojewódzki Szpital Neuropsychiatryczny im. O. Bielawskiego w Kościanie,

   2000 - 2001 - wolontariat w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   2001 - 2005 - studium doktoranckie w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   2006 - 2010 - asystent w Klinice Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   2010 - 2011 - adiunkt w Klinice Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

   2011 - adiunkt w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym ~~oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki~~ (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego~~/artystycznego~~:

Analiza genów osi stresu w podtypach choroby afektywnej dwubiegunowej.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. **Leszczyńska-Rodziewicz A,** Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Hauser J. Association between functional polymorphism of the *AVPR1b* gene and polymorphism rs1293651 of the *CRHR1* gene and bipolar disorder with psychotic features. J Affect Disord. 2012 May; 138(3):490-3. **IF =3,295**

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badania, sformułowaniu hipotez roboczych, zaplanowaniu, organizacji i przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów do badania oraz interpretacji wyników badań jak również napisaniu i przygotowaniu publikacji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 76%

2. **Leszczyńska-Rodziewicz A,** Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, Rajewska-Rager A, Skibińska M, Hauser J. No association between polymorphisms and haplotypes of the *AVPR1b, CRHR1* and *NR3C1* genes and depression with melancholic features in the course of bipolar disorder. Psychiatry Res. 2013 May 15;207(1-2):140-2. **IF=2,456**

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badania, sformułowaniu hipotez roboczych, zaplanowaniu, organizacji i przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów do badania oraz interpretacji wyników badań jak również napisaniu i przygotowaniu publikacji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 76%

3. **Leszczyńska-Rodziewicz A**, Szczepankiewicz A, Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. Association, Haplotype, and Gene-Gene Interactions of the HPA Axis Genes with Suicidal Behaviour in Affective Disorders. Scientific World Journal. 2013 Nov 27;2013:207361. **IF=1,730**

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badania, sformułowaniu hipotez roboczych, zaplanowaniu, organizacji i przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów do badania oraz interpretacji wyników badań jak również napisaniu i przygotowaniu publikacji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

4. **Leszczyńska-Rodziewicz A**, Maciukiewicz M, Szczepankiewicz A, Pogłodziński A, Hauser J. Association between OPCRIT dimensions and polymorphisms of HPA axis genes in bipolar disorder. J Affect Disord. 2013 Nov;151(2):744-7. **IF =3,295**

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badania, sformułowaniu hipotez roboczych, zaplanowaniu, organizacji i przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów do badania oraz interpretacji wyników badań jak również napisaniu i przygotowaniu publikacji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

5. **Leszczyńska-Rodziewicz A**, Szczepankiewicz A, Narożna B, Skibińska M, Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. Possible association between haplotypes of the *FKBP5* gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 : Vol. 10, 243-248. **IF=2,00**

   Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badania, sformułowaniu hipotez roboczych, zaplanowaniu, organizacji i przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów do badania oraz interpretacji wyników badań jak również napisaniu i przygotowaniu publikacji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

Sumaryczny impact factor cyklu prac wynosi 12,776,

MNSiW=155;

liczba cytowań=5

c) omówienie celu naukowego/~~artystycznego~~ ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Szacuje się, że na chorobę afektywną dwubiegunową w populacji ogólnej może chorować od 1 do 2,5% osób, podczas gdy spectrum dwubiegunowości może dotyczyć nawet 12% chorych (Rybakowski i wsp. 2005). Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) jest chorobą o heterogennym obrazie klinicznym. Charakteryzuje się naprzemiennie występującymi epizodami depresyjnymi i maniakalnymi lub hipomaniakalnymi. Wiąże się też z ryzykiem prób samobójczych. CHAD jako choroba o przewlekłym przebiegu wpływa istotnie na pogorszenie jakości życia zarówno pacjenta jak i jego rodziny, generuje też ogromne koszty związane z licznymi hospitalizacjami, absencjami w pracy czy problemami prawnymi, które u pacjentów w stanach maniakalnych są relatywnie częste. Pomimo prowadzenia wieloletnich badań dotychczas nie znaleziono odpowiedzi na pytanie jaki czynnik bądź czynniki mogą wywoływać pojawienie się choroby.

Etiologia CHAD nie jest do końca poznana. Wskazuje się na rolę czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami środowiskowymi, odziedziczalność w tej chorobie wynosi około 80%. Obecnie uważa się, że znaczna zmienność obrazu klinicznego zaburzeń psychicznych powoduje, iż bardzo trudno jest ująć wszystkie postacie choroby w wąsko rozumiane kryteria diagnostyczne. Sugeruje się podejście wymiarowe, które w założeniu wyodrębnia bardziej homogenne grupy chorych na podstawie objawu lub grupy objawów. Próba wprowadzenia takiego podejścia znalazła swoje odzwierciedlenie w III części DSM V, w której wyróżnia się objawy psychotyczne (psychosis) i depresję (depression) oraz myśli samobójcze (suicidal ideation) jako proponowane wymiary (dimensions) chorób psychicznych, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej. Podejście to ma także swoje uzasadnienie w przypadku stwierdzania objawów, które występują w różnych chorobach psychicznych np. objawów psychotycznych, a tym samym stanowią wspólną cechę tych schorzeń, być może o wspólnym podłożu etiologicznym. Badania rodzin wskazują na częściowo wspólne podłoże genetyczne dla CHAD i schizofrenii (Craddock i wsp. 2007). Wydaje się więc, że dotychczasowy sposób rozumienia schorzeń psychicznych, zamykanych w ramach ściśle określonych kryteriów diagnostycznych ulega zmianie na rzecz koncepcji wymiaru, czyli grupy cech, które stwierdza się u grupy pacjentów, wspólnych dla nich, niekoniecznie zaś wspólnych dla danego rozpoznania.

Najważniejszym czynnikiem środowiskowym predysponującym do ujawnienia się CHAD, czy też do zaostrzenia jej objawów, należy stres. Biologiczna odpowiedź na stres związana jest z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Na skutek zadziałania czynnika stresującego hormon kortykoliberyna (CRH) oraz wazopresyna (AVP) wpływają na przysadkę powodując wydzielenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) stymulującego wydzielanie kortykosteroidów. Kortyzol - główny hormon wydzielany w odpowiedzi na stres oddziaływuje na liczne narządy w ludzkim organizmie poprzez dwa rodzaje receptorów - receptory mineralokortykoidowy (MR) oraz glukokortykoidowy (GR).

Wyniki wielu badań potwierdziły, że stresujące wydarzenia życiowe są jednymi z głównych czynników mogących wywołać epizod depresyjny. W badaniach pacjentów z depresją stwierdzano podwyższony poziom kortyzolu, zarówno w surowicy jak i w ślinie, podwyższony poziom kortyzolu w moczu, zaburzenia w odpowiedzi na supresję wydzielania kortyzolu deksametazonem, obniżoną funkcję receptorów kortykosteroidowych oraz wzmożoną odpowiedź na ACTH (Bao i wsp. 2008).

Innymi neuropeptydami, których rolę postuluje się w patogenezie depresji są wazopresyna i oksytocyna. W przebiegu depresji stwierdzano podwyższone stężenie mRNA wazopresyny w jądrze nadwzrokowym, co może być związane z podwyższonym poziomem wazopresyny w surowicy, a także z podwyższonym ryzykiem wystąpienia samobójstwa (Bao i wsp. 2008). W chronicznym stresie (a takim jest depresja) to wazopresyna jest głównym czynnikiem stymulującym wzrost ACTH, podczas gdy w ostrym stresie jest to CRH (Scott i Dinan 1998). Ponadto zaobserwowano, że podwyższone poziomy osoczowej wazopresyny korelują z podwyższonymi poziomami kortyzolu w depresji (Brunner i wsp 2002). Wykazano, że wazopresyna wpływa na zachowania podobne do zachowań występujących w depresji np. anhedonię, a także na sposób radzenia sobie z czynnikami stresującymi (Bao i wsp. 2008). Natomiast aktywację neuronów zawierających oksytocynę wiązano z takimi objawami depresji melancholicznej jak spadek apetytu czy utrata masy ciała (Mlynarik i wsp. 2007). Stwierdzono, że w depresji melancholicznej poziom mRNA oksytocyny jest obniżony w porównaniu z jego poziomem u pacjentów z innymi typami depresji (Meynen i wsp. 2007).

Hipoteza badawcza cyklu prac

Hipoteza badawcza cyklu prac zakładała, że polimorficzne warianty genów receptorów związanych z osią stresu tj. receptorów *NR3C1, CRHR1, AVPR1B* oraz genu *FKBP5* mogą mieć związek z wymiarami CHAD takimi jak próby samobójcze, objawy psychotyczne czy depresja melancholiczna w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Wcześniej, w badaniach naszego zespołu, przeprowadzono klasyczne badania osób chorych w porównaniu do osób zdrowych (case/control association study) w całej grupie pacjentów z CHAD nie uzyskując asocjacji.

Zakłada się zatem, że warianty genów osi stresu nie są związane z CHAD jako kategorią diagnostyczną ale z podgrupami/wymiarami wyodrębnionymi na podstawie objawów. Stąd podjęcie badań w wyodrębnionych podgrupach CHAD na podstawie wymiarów wg analizy czynnikowej kwestionariusza OPCRIT i kryteriów klasyfikacji DSM IV.

Cel naukowy cyklu prac

Celem naukowym cyklu prac była analiza asocjacji genów, analiza wariantów haplotypów i interakcji genów związanych z osią stresu (PPN) w bardziej homogennych klinicznie grupach pacjentów z diagnozą CHAD, wśród których wyodrębniono podgrupy pacjentów z objawami psychotycznymi, z depresją melancholiczną i próbami samobójczymi ocenianymi wg kryteriów DSM IV oraz z wymiarami CHAD w oparciu o analizę czynnikową kwestionariusza OPCRIT.

Wyodrębniono następujące wymiary CHAD: depresyjny, zaburzenia apetytu, zaburzenia snu, depresja atypowa, nihilistyczny, nadużywanie substancji, funkcjonowanie społeczne, psychotyczny oraz pobudzenia.

Analiza

Analiza dotyczyła wariantów polimorficznych genu *NR3C1* receptora dla glukokortykoidów, genu *CRHR1* receptora typu 1 dla kortykoliberyny, genu *AVPR1b* receptora dla wazopresyny, genu *FKBP5* białka opiekuńczego wpływającego na funkcję receptora glukokortykoidowego.

Do analizy włączono 495 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, w przypadku analizy czynnikowej i pacjentów z próbami samobójczymi, ujęto też dodatkowo grupę pacjentów z nawracającą depresją (n=102). Grupę kontrolną stanowiło 712 zdrowych osób, w tym dawców krwi, studentów, pracowników szpitala oraz ochotników. Rozpoznanie stawiano na podstawie kryteriów klasyfikacji DSM IV przy użyciu kwestionariusza SCID oraz wymiarów CHAD w oparciu o analizę czynnikową przy użyciu kwestionariusza OPCRIT. Kryterium wykluczenia stanowiły współwystępujące choroby somatyczne i /lub neurologiczne. Średnia długość trwania choroby u pacjentów wynosiła 15 lat, co dawało podstawę do postawienia dość pewnej diagnozy. Szczególnie, że diagnoza była stawiana na podstawie retrospektywnej oceny, a jak wskazują badania u prawie 15% chorych na CHAD jako początkowe rozpoznanie stawia się diagnozę schizofrenii. Badania wykonywano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (kopia w załączeniu).

Analizowano następujące polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphism - SNP) w przypadku:

genu *CRHR1*- rs4076452, rs12936511, rs4792887, rs242950, rs878886, rs173365, rs110402, rs16940655

genu *AVPR1b* – rs28536160, rs28373064, rs35369693, rs28632197 ,

genu *NR3C1*- rs41423247, rs6195, rs6198, rs6191, rs6196, rs33388, rs258813, rs10052957,

genu *FKBP5* - rs1360780, rs755658, rs9470080, rs4713916, rs7748266, rs9296158, rs9394309, rs3800373

Dobór polimorfizmów SNP wynikał z doniesień o ich funkcjonalności bądź wcześniejszych publikacji o ich możliwym związku z chorobami psychicznymi. Analizowano ponadto interakcje genowe a także warianty haplotypów wymienionych genów. Według mojej wiedzy brak było publikacji dotyczących problematyki tak ujętych wymiarów choroby afektywnej dwubiegunowej w odniesieniu do koncepcji zaburzeń osi stresu.

Uzyskane wyniki

Uzyskane wyniki analizy związku polimorfizmów, wariantów haplotypów i interakcji w wymienionych genach w podtypach choroby afektywnej dwubiegunowej stanowiły weryfikację hipotezy o związku tych genów z występowaniem objawów charakterystycznych dla depresji melancholicznej, prób samobójczych czy objawów psychotycznych rozumianych jako wymiar.

W ramach badań prowadzonych w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii, w których aktywnie uczestniczyłam, przeprowadzono najpierw badania asocjacyjne genów *NR3C1, AVPR1b, CRHR1 i FKBP5* na całej grupie pacjentów (Szczepankiewicz, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2011, Szczepankiewicz, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2013), w których nie potwierdzono związku, w klasycznej analizie case/control, pomiędzy polimorficznymi wariantami genów *NR3C1, AVPR1b, CRHR1 i FKBP5* a CHAD, wykazano tylko związek z dominującymi objawami depresyjnymi w przebiegu CHAD a polimorfizmem genu *NR3C1*.

Omówienie uzyskanych wyników uporządkowano rozpoczynając od opisu wyników dotyczących depresji melancholicznej, w dalszej części prób samobójczych i w ostatniej części objawów psychotycznych.

W analizie asocjacji i analizie wariantów haplotypów nie wykazano związku pomiędzy **depresją melancholiczną** a polimorficznymi wariantami genów *NR3C1, AVPR1b, CRHR1 i FKBP5* (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2013 Psych Res, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2014**).

Zgodnie z hipotezą wysuniętą przez Carroll (Carroll i wsp. 1982) o hyperkortyzolemii występującej u chorych na depresję melancholiczną, stwierdzany brak asocjacji mógłby wskazywać na brak związku badanych polimorfizmów z melancholicznym podtypem depresji. Tym samym wyniki te sugerują wpływ wariantów polimorficznych innych genów lub innych polimorfizmów w tych genach na występujący w podtypie melancholicznym marker biologiczny jakim jest hyperkortyzolemia.

Należy jednak wskazać, że fakt braku supresji deksametazonem, który miał stanowić potwierdzenie tej teorii, okazał się być najczęściej występujący w przebiegu psychotycznej depresji i stanów mieszanych. Brak supresji deksametazonem potwierdza także gorszy przebieg schorzenia ale nie posiada wartości predykcyjnej w przypadku depresji melancholicznej.

Uzyskane wyniki nie przesądzają o braku związku pomiędzy badanymi polimorfizmami a depresją melancholiczną, uwidaczniają jedynie złożoność etiologiczną chorób psychicznych, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej. Wcześniejsze badania prowadzone z moim udziałem w Zakładzie Genetyki

Psychiatrii UM w Poznaniu wykazały związek pomiędzy polimorfizmem genu *NR3C1* a depresją oraz z dominującymi objawami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej *(Szczepankiewicz, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2011). Wyniki moich badań mogą sugerować* odmienne podłoże genetyczne w przypadku depresji melancholicznej.

Badania polimorfizmów genów *NR3C1, AVPR1b, CRHR1* u chorych z **próbami samobójczymi** w przebiegu CHAD (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2013 Sc World J**) nie wykazały istotnej statystycznie zależności. Część badanych polimorfizmów (*CRHR1*-rs16940655, *AVPR1b*-rs 8632197, *NR3C1*-rs258813, rs10052957) nie znajdowała się w równowadze Hardy'ego-Weinberga w grupie badanej i grupie kontrolnej, została więc wyłączona z badania. Stwierdzona asocjacja z wariantem haplotypu genu *AVPR1b*, która była jednak nieistotna statystycznie po korekcji wielokrotnego testowania, wymaga badań replikacyjnych na większych grupach chorych. Zwłaszcza, że w piśmiennictwie sugeruje się, znaczenie zwiększonego przekaźnictwa związanego z wazopresyną w korelacji ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa (Wasserman i wsp. 2010).

W toku moich badań analizowałam też polimorficzne warianty genu *FKBP5*, białko opiekuńcze w receptorze GR, wpływające na jego funkcje takie jak proces translokacji receptora do jądra i jego aktywność. Uzyskano asocjacje wariantu haplotypu *FKBP5* u pacjentów z próbami samobójczymi, która po korekcji nie utrzymała istotności statystycznej. Badanie to również wymaga replikacji na większych grupach badanych, a także w modelu interakcji gen środowisko szczególnie, że wcześniejsze badania innych autorów sugerowały taki związek (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2014**).

Wykazano związek polimorfizmu rs28536160 genu *AVPR1b* z występowaniem **objawów psychotycznych** w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Następnie potwierdzono asocjację rs28536160 w odniesieniu do wymiaru psychotycznego CHAD wyodrębnionego w analizie czynnikowej w oparciu o Kwestionariusz OPCRIT (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2012, 2013 J of Aff Dis**).

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki są interesujące w kilku aspektach. Uzyskano asocjacje zarówno w przypadku CHAD z objawami psychotycznymi wg kryteriów DSM IV i wymiaru psychotycznego wyodrębnionego wg OPCRIT w przypadku genu *AVPR1B*. Badany polimorfizm może potencjalnie wpływać na funkcjonalność genu, a więc jego znaczenie w patofizjologii powstawania objawów psychotycznych wiązałoby się z funkcją białka kodowanego przez ten gen. Ponadto znaleziono asocjacje z polimorfizmem rs242937 genu CRHR1 i wymiarem psychotycznym wyodrębnianym na podstawie analizy czynnikowej OPCRIT, a także asocjację pomiędzy polimorfizmem rs1293651 genu CRHR1 a chorobą afektywną dwubiegunową z objawami psychotycznymi wg Kryteriów DSM IV (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2012, 2013 J of Aff Dis).** Gen CRHR1 - receptora 1 dla czynnika uwalniającego kortykotropinę (kortykoliberyny), ma znaczenie w odpowiedzi na stres, szczególnie znacznie nasilony. W badaniach przeprowadzonych przez Coryell i wsp. (2008) wykazano związek pomiędzy hyperkortyzolemią a występowaniem objawów psychotycznych. Ponadto częstym objawem ubocznym przy stosowaniu kortykoidów w leczeniu różnych schorzeń somatycznych

są objawy depresyjne a także psychotyczne, co dodatkowo potwierdza udział osi PPN w mechanizmach etiologicznych objawów psychotycznych.

Pogłębienie analizy o polimorfizmy genu *FKBP5* - białka opiekuńczego wpływającego na funkcję receptora GR kodowanego przez gen *NR3C1* wykazało brak asocjacji z objawami psychotycznymi (**Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2014**), podobnie jak we wcześniejszej pracy, w której nie wykazano związku polimorfizmów genu *NR3C1* z CHAD z objawami psychotycznymi. *(***Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2012)**

Wyniki powyższych badań należy interpretować z dużą ostrożnością, istotne znaczenie ma również interakcja czynników genetycznych i środowiskowych, które nie były badane w niniejszej pracy a podkreśla się ich znaczenie w etiologii CHAD.

Za największe osiągnięcie pracy habilitacyjnej uważam stwierdzenie asocjacji pomiędzy polimorfizmem rs28536160 genu *AVPR1b* z objawami psychotycznymi w przebiegu CHAD stwierdzanymi na podstawie kwestionariusza SCID w odniesieniu do klasyfikacji DSM IV a następnie, potwierdzenie asocjacji pomiędzy polimorfizmem rs28536160 genu *AVPR1b* i wymiaru psychotycznego przy użyciu analizy czynnikowej kwestionariusza OPCRIT. Ważnym elementem pracy jest także stwierdzenie asocjacji z próbami samobójczymi w przebiegu CHAD i to zarówno z wariantem haplotypu genu *AVPR1b* jak i genu *FKBP5*, które nie utrzymały jednak istotności statystycznej dla testowania wielokrotnego korekcji, co może wynikać zarówno ze zbyt małej liczebności grupy jak i braku oceny interakcji gen/środowisko.

Podsumowanie

W badaniach naszego zespołu w, których aktywnie uczestniczyłam prowadzonych w modelu case/control nie wykazano asocjacji żadnego z 28 SNP-ów w genach *NR3C1, AVPR1b, CRHR1, FKBP5* osi stresu z CHAD. Przeprowadzono analizę 28 SNP-ów w genach *NR3C1, AVPR1b, CRHR1, FKBP5* osi stresu, ich wariantów haplotypów oraz interakcji genów w odniesieniu do kryteriów DSM IV CHAD z objawami psychotycznymi, CHAD z próbami samobójczymi, CHAD z depresją melancholiczną. Przeprowadzono badanie asocjacyjne genów *NR3C1, AVPR1b, CRHR1* w wymiarach CHAD w oparciu o analizę czynnikową OPCRIT.

Jest to pierwsze, wg dostępnej mi wiedzy, całościowe opracowanie roli genów osi stresu w etiologii CHAD w odniesieniu do podtypów CHAD. Wykazano asocjacje genów *AVPR1b* i *CRHR1* z objawami psychotycznymi w przebiegu CHAD, oraz asocjacje haplotypów genów *AVPR1b, FKBP5*, które nie utrzymały istotności statystycznej po korekcji dla testowania wielokrotnego, co wskazuje na potrzebę dalszych badań replikacyjnych. Ograniczeniem niniejszej pracy jest brak badań dotyczących interakcji gen- środowisko, co może mieć istotne znaczenie w etiologii CHAD. Wydaje się jednak, że badania te mogą posłużyć w przyszłości do głębszego zrozumienia patofizjologii choroby

afektywnej dwubiegunowej a tym samym przyczynić się do lepszego leczenia i zapewnienia większego komfortu życia pacjentom z chorobą afektywną dwubiegunową.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych ~~(artystycznych),~~ dydaktycznych

Już w trakcie studiów, od 2-go roku, uczestniczyłam w zajęciach koła naukowego przy Katedrze Psychiatrii, co zaowocowało publikacjami w polskich czasopismach naukowych oraz prezentacją na zjeździe studenckich kół naukowych (Leszczyńska i wsp. 1999, Chmurak i wsp. 1999). Po ukończeniu studiów podjęłam pracę w Wojewódzkim Szpitalu Neuropsychiatrycznym w Kościanie, a od 2000 roku w Katedrze Psychiatrii, Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. Początkowo, pracując jako wolontariusz, w ramach swojej pracy brałam czynny udział w badaniach prowadzonych w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej i Genetycznej w Psychiatrii, później w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii pod kierownictwem prof. dr hab. Joanny Hauser dotyczących poszukiwania genów kandydujących i ich wariantów polimorficznych, wpływających na ujawnienie się chorób psychicznych. Dzięki udziałowi w projektach prowadzonych i realizowanych w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii miałam możliwość rozpoczęcia studiów doktoranckich pod kierunkiem prof. dr hab. Joanny Hauser, w czasie których skupiłam się głównie na badaniu genetycznych podstaw choroby afektywnej dwubiegunowej. Rezultatem tych badań była praca doktorska pt.: Badania genów kandydujących związanych z układem dopaminergicznym, serotoninergicznym i noradrenergicznym w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Kontynuacją badań był projekt KBN pt.: Badania asocjacyjne genów kandydujących w podtypach choroby afektywnej dwubiegunowej wyodrębnionych na podstawie kryteriów DSM IV, realizowany pod moim kierownictwem.

W czasie przygotowywania rozprawy doktorskiej, jak i po uzyskaniu stopnia doktora uczestniczyłam jako główny wykonawca i wykonawca w wielu projektach badawczych finansowanych przez MNiSW, co zaowocowało licznymi publikacjami oraz prezentacjami na konferencjach polskich i międzynarodowych dotyczącymi poniższych zagadnień:

1. genetycznego podłoża schizofrenii – badania asocjacyjne genów kandydujących związanych z układem dopaminergicznym, serotoninergicznym, koncepcją neurorozwojową schizofrenii (Hauser i wsp. 2000, Kapelski i wsp. 2002, Czerski i wsp. 2002, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2002, Rybakowski i wsp. 2002, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2002a, 2002b, Czerski i wsp. 2003, Skibińska i wsp. 2003, Kapelski i wsp. 2003, Czerski i wsp. 2004, Słopień i wsp. 2004, Skibińska i wsp. 2004, Hauser i wsp. 2004, Hauser i wsp. 2004, Szczepankiewicz i wsp. 2005a, Szczepankiewicz i wsp. 2005 b, Dmitrzak-Weglarz i wsp. 2006, Szczepankiewicz i wsp. 2006, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2006, Rybakowski i wsp. 2006, Kapelski i wsp. 2008, Czerski i wsp. 2008, Skibińska i wsp. 2008, Czerski i wsp. 2010, Maciukiewicz i wsp. 2011), wczesnego początku choroby w przypadku schizofrenii (Słopień i wsp. 2004).
   Stwierdzono asocjacje z *TNF, GSK3β, BDNF, 5HT2A*
2. genetycznego podłoża choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji – badania asocjacyjne genów kandydujących układu dopaminergicznego, serotoninergicznego, noradrenergicznego koncepcji

neurorozwojowej CHAD, genów kandydujących osi stresu (Hauser i wsp. 2000, Hauser i wsp. 2001, Ostapowicz i wsp. 2001, Leszczyńska i wsp. 2001, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2003, Kosmowska i wsp. 2003, Skibińska i wsp. 2003, Kapelski i wsp. 2004, Czerski i wsp. 2004, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2004, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2005, Czerski i wsp. 2005, Słopień i wsp. 2005, Skibińska i wsp. 2005, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2005, Kapelski i wsp.2005, Szczepankiewicz i wsp. 2006, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2007, Hauser i wsp. 2007, Szczepankiewicz i wsp. 2007, Kapelski i wsp. 2008, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2009a, 2009b, Szczepankiewicz i wsp. 2009, Rybakowski i wsp. 2009, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2010, Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2010, Szczepankiewicz i wsp. 2011, Szczepankiewicz i wsp. 2013, Pawlak i wsp. 2013a, 2013b).

Wykazano asocjacje z polimorfizmami genów *5HTT, DRD1,FYN, NR3C1,TNF, MMP9.*

3. endofenotypów choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii: badania dotyczące wytypowania cech fenotypowych pozwalających na wyodrębnienie bardziej homogennych grup pacjentów, które dotyczyły zaburzeń ruchów gałek ocznych u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową (Kępa i wsp. 2003, Borkowska i wsp. 2004a, 2004b, Borkowska i wsp. 2005), zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię (Rybakowski i wsp. 2006) oraz u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową (Rybakowski i wsp. 2006, Rybakowski i wsp. 2007, Rybakowski i wsp. 2009) a także cech osobowości wg TCI Cloningera (Rybakowski i wsp. 2003).

   Wykazano asocjacje tylko w przypadku cech osobowości z polimorfizmami genu *BDNF*.

4. badaniami farmakogenetycznymi: dotyczącymi wpływu polimorficznych wariantów genów na typ odpowiedzi na leczenie litem w CHAD (Kosmowska i wsp. 2004, Suwalska i wsp. 2004, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2005, Rybakowski i wsp. 2005, Permoda-Osip i wsp. 2005, Rybakowski i wsp. 2005, Słopień i wsp. 2005, Szczepankiewicz i wsp. 2006, Suwalska i wsp. 2006, Rybakowski i wsp. 2007, Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2008, Rybakowski i wsp. 2008, Rybakowski i wsp. 2009, Rybakowski i wsp. 2011, Rybakowski i wsp. 2012) stwierdzono asocjacje z *BDNF, NTRK 2, GSK3β, DRD1, MMP9,* oraz na leczenie lekami przeciw psychotycznymi, w tym szczególnie risperidonem w schizofrenii (Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2004, Hauser i wsp. 2004) a także dotyczące farmakogenetycznych aspektów leczenia depresji (Hauser i wsp. 2004). Nie wykazano asocjacji.

Zebrane w trakcie badań przez zespół Zakładu Genetyki w Psychiatrii doświadczenie naukowe pozwoliło na nawiązanie współpracy międzynarodowej z Instytutem Psychiatrii King' College w Londynie (prof. McGuffin), z Instytutem Genetyki Człowieka w Bonn (prof. M. Noethen, prof. P. Propping) oraz z Instytutem Zdrowia Psychicznego Katedry Epidemiologii Genetycznej w Psychiatrii w Mannheim (prof. Rietschel).

Wieloletnia współpraca zaowocowała publikacjami i prezentacjami na zjazdach międzynarodowych m.in. dotyczącymi CHAD i depresji, których jestem współautorem (Abou Jamra i wsp. 2003, Ohlraun i wsp. 2004, Cichon i wsp. 2004, Schulze i wsp. 2005, Grigoriou-Serbanescu i wsp. 2009).

W ramach współpracy z ośrodkiem Genetyki Człowieka w Bonn uczestniczyłam w szkoleniu dotyczącym rekrutacji pacjentów wg Kwestionariusza SCID (ustrukturalizowanego kwestionariusza do stawiania diagnozy

wg DSM IV), a także w projekcie dotyczącym etycznych aspektów badań genetycznych, oceny tych badań przez pacjentów oraz potencjalnego ich wpływu na przyszłe funkcjonowanie pacjenta, co również znalazło odzwierciedlenie w publikacjach (Hauser i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2002, Hauser i wsp. 2003, Hauser i wsp. 2004, Kaczmarkiewicz-Fass i wsp. 2005, Kaczmarkiewicz-Fass i wsp. 2006).

W ramach współpracy uczestniczyłam również w międzynarodowych projektach badawczych:

1. VI ramowy program Unii Europejskiej – projekt GENDEP - Genome based therapeutic drugs for depression – czynniki genetyczne związane z efektem leczenia farmakologicznego depresji w latach 2004 - 2006. W projekcie tym uczestniczyłam w rekrutacji i prowadzeniu pacjentów zgodnie z protokołem badania. Istotnym z punktu widzenia umiejętności klinicznych był staż w King's College Instytucie Psychiatrii w Londynie gdzie nabyłam umiejętność stosowania SCAN - ustrukturalizowanego kwestionariusza do stawiania diagnozy wg ICD-10, który był wykorzystywany w ramach projektu GENDEP. Wymiernym efektem tego projektu były publikacje w polskich i zagranicznych czasopismach w tym z moim współautorstwem: Rajewska-Rager i wsp. 2007, Rajewska-Rager i wsp. 2008, Rajewska-Rager i wsp. 2008, Uher i wsp. 2009.

2. Kolejnym projektem realizowanym w latach 2005-2007 w ramach współpracy wieloośrodkowej był projekt pt.: Badanie asocjacyjne z wykorzystaniem analizy haplotypów genu DISC w regionie 1q42 w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej (KBN 2PO5B 020 29), który również zaowocował prezentacjami na zjazdach międzynarodowych również z moim współautorstwem: Czerski i wsp. 2006, Czerski i wsp. 2008, Czerski i wsp. 2010.

Obecnie uczestniczę jako wykonawca w projektach NCN związanych z czynnikami ryzyka samobójstwa oraz genami kandydującymi centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych.

Jestem również współautorem dwóch rozdziałów w podręcznikach dotyczących aspektów etycznych badań genetycznych, badań genetycznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz autorem rozdziału w podręczniku dla studentów pielęgniarstwa.

Działalność organizacyjna i dydaktyczna

W latach 2006 - 2012 pełniłam funkcję sekretarza redakcji czasopisma Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii wydawanego przez Sekcję Psychofarmakologii PTP (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne).

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Sekcji Genetyki Psychiatrycznej.

W ramach obowiązków dydaktycznych i organizacyjnych od 2010 roku pełniłam funkcję p/o koordynatora a od 2011 roku pełnię funkcję koordynatora kursu Behavioral Science dla programu 6-letniego anglojęzycznego; pełnię także funkcję ko-koordynatora kursu Behavioral Science dla programu 4 letniego anglojęzycznego, prowadząc także na tych kursach zajęcia dydaktyczne z zakresu psychiatrii.

Oprócz działalności dydaktycznej w ramach obowiązującego pensum od 2005 roku aktywnie prowadzę zajęcia dydaktyczne z przedmiotu Psychiatry na Wydziale Anglojęzycznym i to zarówno dla studentów kierunku lekarskiego – (kurs 4 letni i kurs 6 letni) jak i kierunku fizjoterapii.

Prowadzę zajęcia w ramach kursu podstawowego dla specjalizujących się, pełnię również funkcję kierownika specjalizacji lekarzy z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu.

Byłam też promotorem pracy licencjackiej pt.: Rola pielęgniarki w leczeniu pacjentów z depresją.

Praca naukowa zespołu Zakładu Genetyki w Psychiatrii pod kierownictwem prof. dr. hab. Joanny Hauser została uhonorowana w 2010 roku naukową nagrodą zespołową przez JM Rektora UM w Poznaniu za cykl prac dotyczących badań genetycznego podłoża choroby afektywnej jedno i dwubiegunowej oraz badań farmakogenetycznych.

Wymiernym efektem wyżej wymienionych prac badawczych są publikacje znajdujące się w dorobku naukowym habilitanta:

1. **29** prac w czasopismach posiadających „impact factor",
2. **15** prac w czasopismach bez impact factor,
3. **11** prac poglądowych i
4. **3** rozdziały w podręcznikach.

Sumaryczny wskaźnik dorobku naukowego:

1. impact factor wynosi: **84,027,**
2. suma punktów KBN/MNiSW wynosi: **797,**
3. liczba cytowań wg Web of Science: **741, index H=16**

Ogólna liczba prac w latach 1999-2014 wynosi 143, w tym mieszczą się:

1. prace oryginalne zagraniczne: 29,
2. prace oryginalne polskie: 15,
3. prace poglądowe polskie: 11,
4. komunikaty naukowe na zjazdach zagranicznych: 63
5. komunikaty naukowe na zjazdach ogólnokrajowych: 20,
6. listy do redakcji: 2 w tym w Nature Genetics.

Udział w projektach badawczych :

Projekty zakończone: - wykonawca

1. KBN grant nr**. 6 P05B 053 20** Badania molekularne chorób afektywnych z uwzględnieniem markera neurofizjologicznego (ruchy gałek ocznych) – wykonawca 2001-2003
2. KBN grant nr **3 P05B 128 23** Badania genów kandydujących w zaburzeniach jedzenia z uwzględnieniem zaburzeń osobowości - wykonawca 2002 –2004
3. KBN grant nr **2 P05B 002 26** Badania genów kandydujących w schizofrenii w aspekcie koncepcji neurorozwojowej choroby - wykonawca 2004-2006
4. KBN grant nr **2 P05B 012 26** Badania genów kandydujących związanych z profilaktycznym działaniem litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej - wykonawca 2004-2006
5. KBN grant nr **2 P05B 123 23** Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii i w chorobie afektywnej dwubiegunowej w aspekcie genetyczno-molekularnym - wykonawca 2004-2006
6. projekt **LSHB-CT-2003-503428** „Badanie farmakogenomiczne leków przeciwdepresyjnych GENDEP"/ "GENOME-BASED THERAPEUTIC DRUGS FOR DEPRESSION (GENDEP)"GENDEP - wykonawca 2004-2006
7. MNiSW grant nr **2 P05E 020 29** Badanie asocjacyjne z wykorzystaniem analizy haplotypów genu DISC1 w regionie 1q42 w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej - wykonawca 2005-2007
8. MNiSW grant nr **N402 086 31 2644** Badania asocjacyjne genów kandydujących w podtypach choroby afektywnej dwubiegunowej wyodrębnionych na podstawie kryteriów DSMIV - **Kierownik** 2006-2009
9. MNiSW grant nr **N N402 243835** Analiza asocjacyjna genów związanych z osią stresu w podtypach choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej – główny wykonawca 2008-2011,
10. MNiSW grant nr **N N402 243635** Badanie stężenia neurotrofin: BDNF, NGF, NT-3 oraz NT-4 w surowicy krwi u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową lub dwubiegunową w przebiegu leczenia - wykonawca 2008-2011
11. MNiSW grant nr. **N N402 244035** Wieloośrodkowe badanie asocjacyjne z wykorzystaniem analizy haplotypów genu fosfodiesterazy PDE4B w schizofrenii oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej - wykonawca 2008-2011

Projekty aktualnie realizowanych:

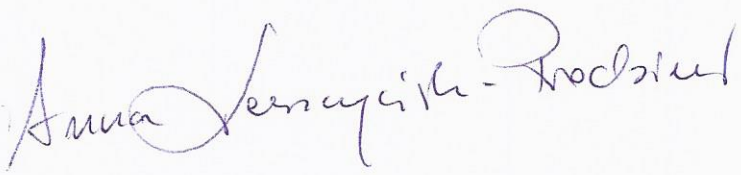
1. MNiSW grant nr **N N402 467140** Badania genów kandydujących centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych jedno i dwubiegunowych z uwzględnieniem zaburzeń rytmu okołodobowego i oceną jakości snu - wykonawca 2011-2014
2. NCN grant nr **2011/01/B/NZ5/02795** Czynniki związane z ryzykiem samobójstwa u osób z zaburzeniami nastroju z uwzględnieniem analizy genów kandydujących - wykonawca: 2011-2014

5.1.Szkolenia i staże naukowe

1. VII 2000 - Berlin Summer School - Psychiatry a science
2. IX 2001 - staż w Instytucie Genetyki Człowieka w Bonn
3. V 2005 - King's college - szkolenie ze SCAN - ustrukturalizowany kwestionariusz badania psychiatrycznego wg ICD-10

5.2.Najważniejsze międzynarodowe i krajowe wyróżnienia wynikające z prowadzenia badań naukowych lub prac rozwojowych (rodzaj wyróżnienia, miejsce i data)

1. Wielokrotnie byłam uhonorowana zwolnieniem z opłat rejestracyjnych (Travel Award for Young Scientist) co umożliwiało mi udział w Międzynarodowych Kongresach i prezentację wyników badań w formie posterów.
2. IX 2002 - nagroda za poster na 4 regionalnym zjeździe Wrocław
3. X 2005 - Praca doktorska została wyróżniona uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego II U.M. w Poznaniu
4. 2010 - Nagroda naukowa zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia naukowe

W przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie.

W załączeniu oświadczenia współautorów.