

AUTOREFERAT

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

Dr n. med. Błażej Misiak

Katedra i Zakład Genetyki

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wydział Lekarski

Wrocław 2017

1. *Imię i nazwisko* **Błażej Misiak**

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

- 2010 r., dyplom lekarza (z wyróżnieniem za osiągnięcia w nauce), Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2015 r., stopień naukowy doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- Tytuł rozprawy doktorskiej: „Palenie tytoniu oraz wybrane parametry metaboliczne u pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii” (wyróżnienie rozprawy doktorskiej)
Promotor: prof. dr hab. Andrzej Kiejna
Promotor pomocniczy: dr n. med. Dorota Frydecka
- 2017 r., tytuł specjalisty w zakresie psychiatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

3. *Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych*

Zatrudnienie akademickie:

2013 – 2016 r., asystent w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2016 – obecnie, adiunkt w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zatrudnienie kliniczne:

2010 – 2011 r., staż podyplomowy w Dolnośląskim Centrum Onkologii

2011 – 2016 r., Dolnośląskie Centrum Zdrowia Psychicznego Sp. z o.o., etat rezydencki

2017 – obecnie, Katedra i Zakład Genetyki, etat pozarezydencki celem odbycia szkolenia specjalizacyjnego w zakresie genetyki klinicznej

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.).*

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 5 prac oryginalnych i 1 listu do redakcji o łącznej punktacji **IF = 19.266, Pkt. MNiSW/KBN = 200.**

- a) tytuł osiągnięcia naukowego:

„Odrębności kliniczne i biologiczne pierwszego epizodu schizofrenii – charakterystyka wybranych zmiennych”

- b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego:

- 1) **Błażej Misiak**, Łukasz Łaczmański, Natalia Kinga Słoka, Elżbieta Szmida, Patryk Piotrowski, Olga Loska, Ryszard Ślęzak, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka. Metabolic dysregulation in first-episode schizophrenia patients with respect to genetic variation in one-carbon metabolism. *Psychiatry Research* 2016; 238:60-67

IF: 2.528, MNiSW: 30

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział oceniam na 70%.

- 2) **Błażej Misiak**, Łukasz Łaczmański, Natalia Kinga Słoka, Elżbieta Szmida, Ryszard Ślęzak, Patryk Piotrowski, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka. Genetic variation in one-carbon metabolism and changes in metabolic parameters in first-episode schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2017; 20(3):207-212.

IF: 4.712, MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział oceniam na 70%.

- 3) **Błażej Misiak**, Jerzy Wiśniewski, Mariusz Grzegorz Fleszar, Dorota Frydecka. Alterations in l-arginine metabolism in first-episode schizophrenia patients: Further evidence for early metabolic dysregulation. *Schizophrenia Research* 2016;178(1-3):56-57

IF: 3.986, MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział oceniam na 45%.

- 4) **Błażej Misiak**, Bartłomiej Stańczykiewicz, Łukasz Łaczmański, Dorota Frydecka. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2017, doi: 10.1016/j.schres.2017.03.031

IF: 3.986, MNiSW: 40

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, ekstrakcji danych, analizie statystycznej oraz napisaniu manuskryptu i odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział oceniam na 80%

- 5) **Błażej Misiak**, Ahmed A. Moustafa, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka. Childhood traumatic events and types of auditory verbal hallucinations in first-episode schizophrenia patients. *Comprehensive Psychiatry* 2016; 66:17-22

IF: 2.194, MNiSW: 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział oceniam na 80%.

- 6) **Błażej Misiak**, Dorota Frydecka. A history of childhood trauma and response to treatment with antipsychotics in first-episode schizophrenia patients – preliminary results. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2016; 204(10):787-792

IF: 1.860, MNiSW: 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, rekrutacji i badaniu klinicznym pacjentów, stworzeniu bazy danych, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu oraz sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział oceniam na 80%.

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

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy charakterystyki pierwszego epizodu schizofrenii pod kątem zjawiska wczesnej dysregulacji metabolicznej i jego związku z potencjalnymi uwarunkowaniami genetycznymi. Ponadto, przeprowadzone badania dotyczyły związku pomiędzy dysregulacją

metaboliczną i zjawiskiem traumy wczesnodziecięcej a manifestacją kliniczną pierwszego epizodu schizofrenii. Większość publikacji w cyklu habilitacyjnym jest wynikiem prac w ramach grantu Preludium, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki: „*Rola zmienności genetycznej cyklu metabolicznego grup jednowęglowych w etiologii zespołu metabolicznego u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii*” (nr 2011/03/N/NZ5/00248). Badania zostały przeprowadzone w ramach współpracy pomiędzy Katedrą i Kliniką Psychiatrii, Katedrą i Zakładem Genetyki oraz Katedrą i Kliniką Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przed opublikowaniem, wyniki przeprowadzonych badań były wielokrotnie prezentowane w trakcie krajowych i zagranicznych konferencji naukowych:

- Błażej Misiak, Patryk Piotrowski, Ryszard Ślęzak, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka: Baseline cardiometabolic risk in a cohort of first-episode schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(suppl.2): 547-548, poz.P3.f.021
28th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Amsterdam (The Netherlands), 29 sierpnia - 1 września 2015.
- Błażej Misiak, Łukasz Łaczmański, Natalia Kinga Słoka, Elżbieta Szmida, Ryszard Ślęzak, Patryk Piotrowski, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka.: Polimorfizm genu MTHFR a rozwój zaburzeń metabolicznych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii
W:45. Zjazd Psychiatrów Polskich "Człowiek i rodzina a zdrowie psychiczne". Katowice, 16-18 czerwca 2016; s.75.
- Błażej Misiak, Łukasz Łaczmański, Kinga Słoka, Elżbieta Szmida, Ryszard Ślęzak, Patryk Piotrowski, Andrzej Kiejna, Dorota Frydecka.: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in first-episode schizophrenia patients. *European Psychiatry* 2016; 33(suppl.): 106, poz.FC82
24th European Congress of Psychiatry. Madrid (Spain), 12-15 marca 2016.
- Błażej Misiak, Bartłomiej Stańczykiewicz, Łukasz Łaczmański, Dorota Frydecka.: A meta-analysis of lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis
W:13th World Congress of Biological Psychiatry. Copenhagen, Denmark, 18-22 June 2017. Scientific Programme 2017 [online]; [Dostęp 26.06.2017]. Dostępny w: <http://www.wfsbp-congress.org/index.php?id=239/details/abstract/766>

Zagadnienia związane z genetycznymi aspektami dysregulacji metabolicznej w schizofrenii były również prezentowane w ramach zaproszonego wykładu pt. „*One-carbon metabolism in schizophrenia: lessons from genetic and epigenetic studies*” (*Proceedings of the 10th East-West Immunogenetics Conference, 21-23 kwietnia, 2016, Wrocław, Poland*).

Wstęp

Schizofrenia zaliczana jest do tzw. ciężkich zaburzeń psychicznych a jej rozpowszechnienie szacuje się na 0,5-1% (Saha i wsp. 2005). W etiologii schizofrenii postuluje się udział czynników genetycznych oraz środowiskowych. Wśród tych ostatnich wymienia się infekcje prenatalne, powikłania w okresie prenatalnym i perinatalnym, stresujące wydarzenia życiowe, migrację, zamieszkanie w regionach miejskich oraz stosowanie substancji psychoaktywnych (Davis i wsp. 2016). Nasilony stres, a w szczególności wczesnodziecięce wydarzenia traumatyczne, takie jak przemoc fizyczna i emocjonalna, zaniedbanie emocjonalne i nadużycia seksualne stanowią, w świetle najnowszych badań, istotny czynnika ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych, w tym schizofrenii (Varese i wsp. 2012). Ponadto, doświadczenie traumy wczesnodziecięcej może być związane z większym nasileniem objawów psychopatologicznych i deficytów poznawczych, częstszym nadużywaniem substancji psychoaktywnych, wyższym odsetkiem samobójstw oraz może wiązać się z gorszym długoterminowym rokowaniem w zaburzeniach psychotycznych (Misiak i wsp. 2017).

Istotnym problemem jest również zwiększona śmiertelność i skrócenie długości życia w tej grupie pacjentów, co przypisuje się przede wszystkim chorobom układu krążenia (Piotrowski i wsp. 2017). Podwyższone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego związane jest z powikłaniami metabolicznymi leków przeciwpsychotycznych oraz ze stylem życia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (Hasnain i wsp. 2010). Niezwykle interesujące wydaje się również występowanie podprogowych zaburzeń metabolicznych, takich jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (Greenhalgh i wsp. 2017, Perry i wsp. 2016), hiperhomocysteinemia (Misiak i wsp. 2014), czy subkliniczny stan zapalny (Upthegrove i wsp. 2014), u pacjentów z pierwszym epizodem psychotycznym, którzy nigdy nie byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi. W związku z tym postuluje się istnienie wspólnej puli czynników genetycznych warunkujących zachorowanie na schizofrenię oraz rozwój zaburzeń metabolicznych (Andreassen i wsp. 2013). Warto również zauważyć, że zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość brzuszna, dyslipidemia, czy hiperhomocysteinemia mogą być związane z manifestacją kliniczną schizofrenii, głównie z większym nasileniem objawów negatywnych i deficytów poznawczych (Bora i wsp. 2017, Misiak i wsp. 2014, Sicras-Mainar i wsp. 2014).

Doświadczenie pierwszego epizodu psychozy z kręgu schizofrenii jest istotnym wydarzeniem w historii pacjentów oraz ich rodzin. Szereg badań wskazuje również, na znaczenie pierwszego epizodu psychotycznego i jego prawidłowego leczenia w kontekście długoterminowego rokowania (Nordentoft i wsp. 2014). Ponadto, badania pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii wydają się niezwykle istotne z uwagi na możliwość uniknięcia lub lepszego kontrolowania interferującego wpływu czynników środowiskowych, związanych głównie z leczeniem przeciwpsychotycznym, w prowadzonych analizach.

Znaczenie zmienności genetycznej cyklu metabolicznego grup jednowęglowych w etiologii schizofrenii (publikacja nr 1 w cyklu habilitacyjnym)

Nieprawidłowości metabolizmu grup jednowęglowych manifestujące się podwyższeniem stężenia homocysteiny i obniżeniem poziomu folianu były wielokrotnie stwierdzone u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, co potwierdzono w kilku meta-analizach (Muntjewerff i wsp. 2006, Cao i wsp. 2016a, Cao i wsp. 2016b). Podwyższony poziom homocysteiny był również związany z większym nasileniem objawów negatywnych (Moustafa i wsp. 2014). Podobne wyniki uzyskałem w badaniach przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej (Misiak i wsp. 2014). Ponadto, związek homocysteiny z patofizjologią schizofrenii tłumaczy się jej oddziaływaniem z receptorami NMDA oraz neurotransmisją dopaminergiczną (Moustafa i wsp. 2014). Wykazano również, że polimorfizm C677T w genie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR*) może stanowić czynnik ryzyka zachorowania na schizofrenię (Nishi i wsp. 2014). Celem badania, którego wyniki przedstawiono na łamach *Psychiatry Research* było między innymi określenie związku pomiędzy polimorfizmami genów, kodujących enzymy cyklu grup jednowęglowych a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. W tym celu zbadano następujące polimorfizmy: *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTHFD1* G1958A, *MTR* A66G i *BHMT* G742A u 135 pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii i 147 osób zdrowych dobranych pod względem płci, wieku i wykształcenia oraz z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń psychiatrycznych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wyżej wymienionymi polimorfizmami a ryzykiem rozwoju schizofrenii.

Związek zmienności genetycznej cyklu metabolicznego grup jednowęglowych z zaburzeniami metabolicznymi w pierwszym epizodzie schizofrenii (publikacja nr 1 w cyklu habilitacyjnym)

Drugim celem badania, którego wyniki opublikowano na łamach *Psychiatry Research* było określenie związku pomiędzy polimorfizmami *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTHFD1* G1958A, *MTR* A66G i *BHMT* G742A a zaburzeniami metabolicznymi obserwowanymi w pierwszym epizodzie schizofrenii. W grupie pacjentów stwierdzono istotnie częstsze występowanie hiperhomocysteinemii, dyslipidemii oraz obniżonego stężenia HDL, co nie było związane z niewielką, początkową ekspozycją na leczenie przeciwpsychotyczne (czas leczenia i wysokość ekwiwalentu chlorpromazyny). W badaniu potwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem homocysteiny a nasileniem objawów negatywnych schizofrenii. Ponadto, stwierdzono większe nasilenie objawów negatywnych u pacjentów z rozpoznaniem zespołu metabolicznego. Mimo, iż trzy polimorfizmy (*MTHFR* C677T, *MTHFD1* G1958A oraz *BHMT* G742A) były związane z licznymi nieprawidłowościami metabolicznymi w grupie pacjentów i osób zdrowych, żadna z tych zależności nie była istotna statystycznie po poprawce na wielokrotne testowanie. Uzyskane wyniki wskazują na występowanie szeregu zaburzeń metabolicznych, niezwiązanych z leczeniem przeciwpsychotycznym,

w pierwszym epizodzie schizofrenii, których nie można przypisać zmienności genetycznej cyklu grup jednowęglowych.

Zmienność genetyczna cyklu metabolicznego grup jednowęglowych a rozwój powikłań metabolicznych leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii (publikacja nr 2 w cyklu habilitacyjnym)

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu zmienności genetycznej cyklu grup jednowęglowych na rozwój powikłań metabolicznych pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego dotyczyły wyłącznie dwóch polimorfizmów reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR* C677T i A1298C) (Malan-Müller i wsp. 2016). Ponadto, badania te dotyczyły głównie przyrostu masy ciała bez szerszego spojrzenia na pozostałe zaburzenia metaboliczne. Celem pracy było określenie wpływu wybranych polimorfizmów w genach kodujących enzymy cyklu grup jednowęglowych (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTHFD1* G1958A, *MTR* A66G i *BHMT* G742A) na rozwój zaburzeń metabolicznych u 135 pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii pod wpływem leczenia lekiem przeciwpsychotycznym II generacji w monoterapii. U pacjentów określono wskaźnik masy ciała (BMI) i obwód talii oraz stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości (LDL i HDL), trójglicerydów, folianów, witaminy B12 i homocysteiny przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego. Dodatkowo BMI i obwód talii oceniono również po 4 i 8 tygodniach leczenia. Stwierdzono istotnie większy przyrost masy ciała (BMI) i obwodu talii u homozygot *MTHFR* 677CC, po uwzględnieniu poprawki na wielokrotne testowanie oraz dawki leku przeciwpsychotycznego (ekwiwalent chlorpromazyny) w dniu włączenia do badania. Co ciekawe, nosiciele allelu *MTHFR* 677T i homozygoty *MTHFR* 677TT mieli istotnie wyższy wskaźnik BMI oraz obwód talii we wszystkich punktach czasowych badania. Badane polimorfizmy genetyczne nie miały wpływu na rozwój pozostałych zaburzeń metabolicznych. Wyniki dotyczące polimorfizmu *MTHFR* C677T są zgodne z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań wskazując zróżnicowany wpływ alleli *MTHFR* 677C i 677T na masę ciała w perspektywie długo- i krótkoterminowej.

Metabolizm L-argininy w pierwszym epizodzie schizofrenii (publikacja nr 3 w cyklu habilitacyjnym)

W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono zaburzenia metabolizmu L-argininy w schizofrenii, manifestujące się podwyższeniem stężenia asymetrycznej i symetrycznej dimetyloargininy (ADMA i SDMA) oraz nieprawidłowościami syntezy tlenku azotu (Celik i wsp. 2011, Jorgensen i wsp. 2015, Nonaka-Hashida i wsp. 2016). W populacji ogólnej wykazano, że podwyższenie poziomu ADMA i SDMA może stanowić czynnik ryzyka rozwoju chorób układu

sercowo-naczyniowego (Bahls i wsp. 2015). Jednakże, większość badań przeprowadzonych wśród pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii dotyczyła chorych z wieloletnią historią leczenia psychiatrycznego. Nie oznaczano również w tej grupie pacjentów poziomu dimetyloaminy, która jest również jednym z metabolitów szlaku przemian L-argininy. W związku z tym celem pracy było określenie poziomu L-argininy, dimetyloaminy, ADMA i SDMA u 73 pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii oraz 73 osób zdrowych z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń psychotycznych. Ponadto, po raz pierwszy oznaczono również poziom dimetyloaminy, której stężenie we krwi obwodowej nie było dotychczas oznaczane u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie w surowicy ADMA i dimetyloaminy oraz istotnie niższy wskaźnik L-arginina/ADMA w grupie pacjentów. Wyższe stężenie L-argininy było związane z istotnie większym nasileniem objawów pozytywnych, ogólnej i globalnej psychopatologii w Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) (Kay i wsp. 1987). Podobne korelacje znaleziono dla wskaźnika L-arginina/ADMA. Znaleziono również odwrotną korelację pomiędzy stężeniem SDMA a poziomem ogólnej psychopatologii w skali PANSS. W analizach korelacji uwzględniono wpływ wstępnej dawki leków przeciwpsychotycznych, mierzonej za pomocą ekwiwalentów chlorpromazyny. Uzyskane wyniki wskazują na istnienie dodatkowego aspektu metabolicznej dysregulacji na wczesnym etapie przebiegu zaburzeń psychotycznych w postaci nieprawidłowości metabolizmu L-argininy, które mogą być również związane z manifestacją kliniczną psychozy.

Dyslipidemia u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej bez wcześniej ekspozycji na leczenie przeciwpsychotyczne (publikacja nr 4 w cyklu habilitacyjnym)

Celem pracy był przegląd systematyczny i meta-analiza badań, w których dokonano pomiaru stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości (HDL i LDL) u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej, którzy nigdy nie byli leczeni lekami przeciwpsychotycznymi. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi PRISMA a badanie zostało zarejestrowane w bazie PROSPERO (CRD42016051732). Analiza jakości została przeprowadzona za pomocą skali NOS (ang. *the Newcastle-Ottawa Scale*) (Wells i wsp. 2000). Dodatkowo w analizach uwzględniono ocenę czułości, niejednorodności oraz testy asymetrii. W przypadku istotnej statystycznie heterogenności badań stosowano model z efektem zmiennym. W pozostałych przypadkach zastosowano model z efektem stałym. Meta-analizą objęto 19 badań reprezentujących grupę 866 pacjentów oraz 937 osób zdrowych. W meta-regresji kontrolowano wpływ różnic wieku, rozkładu płci, wskaźnika masy ciała oraz częstości palenia tytoniu. Analiza objęła również wyniki moich badań własnych (publikacja nr 1 w cyklu habilitacyjnym). Poziom cholesterolu całkowitego i HDL był istotnie niższy a poziom trójglicerydów był istotnie wyższy w grupie pacjentów. Miary wielkości efektu (ang. *effect size estimates*) nie były zależne od

potencjalnych zmiennych zakłócających (różnice wieku, rozkładu płci, BMI i częstości palenia tytoniu oraz punktacja w skali NOS) w meta-regresji. Poziom LDL był również istotnie niższy w grupie pacjentów. Jednakże, wynik ten okazał się być nieistotny statystycznie w analizie czułości. Wyniki testów asymetrii były nieistotne statystycznie, wskazując na brak błędu publikacyjnego. Uzyskane wyniki wskazują na występowanie specyficznego profilu zaburzeń gospodarki lipidowej (obniżenie poziomu cholesterolu HDL i cholesterolu całkowitego oraz podwyższenie poziomu trójglicerydów) u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej, którzy nie byli nigdy leczeni lekami przeciwpsychotycznymi. Wyniki przeprowadzonej meta-analizy mogą wskazywać na istnienie wspólnych mechanizmów patogenetycznych schizofrenii i zaburzeń gospodarki lipidowej, co potwierdza wyniki badań w skali genomowej sugerujące istnienie wspólnej puli genetycznych czynników ryzyka dla czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zaburzeń psychotycznych (Andreassen i wsp. 2013).

Doświadczenie traumy wczesnodziecięcej a manifestacja kliniczna pierwszego epizodu schizofrenii (publikacja nr 5 w cyklu habilitacyjnym)

W świetle aktualnych badań doświadczenie traumy wczesnodziecięcej, takiej jak nadużycia fizyczne i emocjonalne, zaniedbanie emocjonalne, czy przemoc seksualna stanowi czynnik rozwoju zaburzeń psychotycznych (Varese i wsp. 2014). W wielu badaniach stwierdzano również związek pomiędzy doświadczeniem traumy wczesnodziecięcej a większym nasileniem objawów psychotycznych u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (Misiak i wsp. 2017). Jednakże, stosunkowo niewielka liczba tych badań dotyczyła pacjentów z pierwszym epizodem psychozy. Ponadto, nie przeprowadzono bardziej szczegółowych analiz dotyczących poszczególnych objawów psychotycznych. W związku z tym celem pracy było zbadanie hipotezy dotyczącej związku pomiędzy wczesnodziecięcą traumą a specyfiką omamów słuchowych w pierwszym epizodzie schizofrenii. Badaniem objęto 94 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Nasilenie omamów słuchowych w chwili badania określono za pomocą skali PANSS („item” P3). Występowanie poszczególnych objawów psychopatologicznych w ciągu całego życia określono przy użyciu narzędzia OPCRIT (ang. *Operational Criteria for Psychotic Illness checklist*) (McGuffin i wsp. 1991). W badaniu kontrolowano wstępne leczenie przeciwpsychotyczne (długość leczenia i wielkość ekwiwalentu chlorpromazyny). Doświadczenie wczesnodziecięcej traumy oceniono za pomocą narzędzia ETISR-SF (ang. *Early Trauma Inventory Self-Report – Short Form*) (Bremner i wsp. 2000). U pacjentów z doświadczeniem jakiegokolwiek wydarzenia traumatycznego w dzieciństwie stwierdzono istotnie wyższą liczbę poszczególnych typów halucynacji słuchowych oraz częstsze występowanie omamów słuchowych pierwszorzędowych wg Schneidera, głosy dyskutujące o pacjencie w trzeciej osobie, czy omamy słuchowe obraźliwe/oskarżycielskie/prześladowcze a także wyższą punktację „itemu” P3. Opisywane zależności były istotne statystycznie również po uwzględnieniu poziomu wykształcenia,

nasilenia objawów depresyjnych i wielkości ekwiwalentu chlorpromazyny. Analiza z zastosowaniem regresji liniowej wykazała, że liczba typów halucynacji słuchowych była zależna od występowania nadużyć seksualnych w dzieciństwie. Związek ten był istotny statystycznie jedynie u kobiet. Uzyskane wyniki badań wskazują na istotny związek doświadczeń traumatycznych z rozwojem omamów słuchowych, również tych zaliczanych do objawów pierwszorzędowych schizofrenii wg Schneidera. Nadużycia seksualne w dzieciństwie mogą być związane z większym nasileniem omamów słuchowych wyłącznie u kobiet z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii.

Doświadczenie traumy wczesnodziecięcej a wczesna odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne w pierwszym epizodzie schizofrenii (publikacja nr 6 w cyklu habilitacyjnym)

Jak wspomniano wyżej, doświadczenie traumy wczesnodziecięcej może być związane z większym nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii. Ponadto, wykazano związek traumy wczesnodziecięcej z gorszym rokowaniem długoterminowym w zaburzeniach psychicznych (Misiak i wsp. 2017). W związku z tym celem badania było określenie związku pomiędzy dodatnim wywiadem w kierunku traumy wczesnodziecięcej a odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne w pierwszym epizodzie schizofrenii. Do badania zakwalifikowano 64 pacjentów z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii. Nasilenie objawów psychopatologicznych określono za pomocą Skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) przed włączeniem do badania oraz po 3 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów podzielono na 2 grupy: z odpowiedzią na leczenie przeciwpsychotyczne (ang. *responders*) oraz bez odpowiedzi na leczenie (ang. *non-responders*) na podstawie kryteriów zaproponowanych przez grupę Nancy Andreasen opartych o punktację w skali PANSS (Andreasen i wsp. 2005). Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie prezentowali wyższą punktację w podskali ogólnych wydarzeń traumatycznych i nadużyć emocjonalnych, całkowitą punktację w skali ETISR-SF oraz większe wyjściowe nasilenie objawów negatywnych. Analiza regresji logistycznej wykazała związek braku odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne u pacjentów z doświadczeniem jakiegokolwiek wczesnodziecięcego doświadczenia traumatycznego, wyższą punktacją w podskali nadużyć emocjonalnych oraz większym początkowym nasileniem objawów negatywnych. Uzyskane wyniki badań sugerują związek wczesnodziecięcej traumy z wczesnym brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne.

Podsumowanie

Charakterystyka pierwszego epizodu schizofrenii jest w świetle ostatnich badań jednym z najważniejszych celów współczesnej psychiatrii z uwagi na szereg dowodów wskazujących na istotne znaczenie wczesnej interwencji. Wskazanie potencjalnych obszarów wczesnej interwencji może

odgrywać istotną rolę dla opracowania nowych strategii terapeutycznych oraz programów całościowo monitorujących stan zdrowia psychicznego i somatycznego pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii celem poprawy długoterminowego rokowania. Badania naszej grupy wskazują na obecność dyskretnych nieprawidłowości metabolicznych już w pierwszym epizodzie zaburzeń psychiatrycznych z kręgu schizofrenii, których nie można przypisać działaniu leczenia przeciwpsychotycznego. Pozostaje otwarte pytanie, dotyczące znaczenia i uwarunkowań tego zjawiska. Choć istnieją wyniki badań w skali genomowej sugerujące wspólną asocjację schizofrenii i zaburzeń metabolicznych, nie można jednoznacznie wykluczyć działania czynników środowiskowych oddziałujących w okresie przedchorobowym (Andreassen i wsp. 2013). Z punktu widzenia potencjalnych implikacji klinicznych tego zjawiska, należy podkreślić, iż monitorowanie stanu zdrowia somatycznego pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii powinno stać rutynowym postępowaniem w praktyce klinicznej, już na etapie pierwszego epizodu psychozy. Istotnym wynikiem badań jest również wskazanie roli polimorfizmu MTHFR C677T jako potencjalnego predyktora rozwoju powikłań metabolicznych pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego.

Ważnym zagadnieniem dotyczącym pierwszego epizodu schizofrenii jest znaczenie dodatniego wywiadu w kierunku traumy wczesnodziecięcej. W świetle badań przeprowadzonych przez naszą grupę oraz innych autorów, doświadczenie traumy wczesnodziecięcej może wiązać się z wyższym nasileniem objawów psychiatrycznych oraz gorszą odpowiedzią na leczenie u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wyniki naszych badań sugerują konieczność uwzględniania wczesnodziecięcych wydarzeń traumatycznych w rutynowej ocenie klinicznej pacjenta z doświadczeniem pierwszego epizodu psychozy. Ponadto, wydaje się istotne poszukiwanie strategii terapeutycznych skupionych na doświadczeniu traumy, które mogą przyczynić się do poprawy odpowiedzi na leczenie i długoterminowego rokowania.

Piśmiennictwo:

Andreassen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441–449

Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, Rujescu D, Werge T, van de Bunt M, Morris AP, McCarthy MI; International Consortium for Blood Pressure GWAS; Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium; Psychiatric Genomics Consortium Schizophrenia Working Group, Roddey JC, McEvoy LK, Desikan RS, Dale AM. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet* 2013;92(2):197-209

Bahls M, Friedrich N, Atzler D, Felix SB, Nauck MA, Boger RH, Volzke H, Schwedhelm E, Dorr M. L-Arginine and SDMA Serum Concentrations Are Associated with Subclinical Atherosclerosis in the Study of Health in Pomerania (SHIP). *PLoS One* 2015;10(6),e0131293

Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47(6):1030-1040.

Bremner JD, Vermetten E, Mazure CM. Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the early trauma inventory. *Depress Anxiety* 2000;12:1-12

Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, Lu QB. Lower folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016a;245:1-7.

Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, Lu QB. Vitamin B12 and the risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016b;172(1-3):216-7.

Celik, C, Cayci T, Ozdemir B, Akgul EO, Zincir S, Balikci A, Uzun O, Yaman H. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations in patients with first and multiple episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;190(2–3):177–180

Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94

Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB, Kirkpatrick B. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res* 2017 Jan;179:57-63

Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10(3):209-16

Jorgensen A, Knorr U, Soendergaard MG, Lykkesfeldt J, Fink-Jensen A, Poulsen HE, Jorgensen MB, Olsen NV, Staalso JM. Asymmetric dimethylarginine in somatically healthy schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2015;15: 67

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–276

Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, Emsley RA, Hemmings SM, Seedat S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(1):1-17

McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Aug;48(8):764-70

Misiak B, Frydecka D, Slezak R, Piotrowski P, Kiejna A. Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients--the relevance of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse. *Metab Brain Dis* 2014;29(3):661-70

Misiak B, Krefft M, Bielawski T, Moustafa AA, Sasiadek MM, Frydecka D. Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: A comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:393-406

Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:343

Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11(2):143-9

Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(5):1154-63

Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M, Hjorthøj CR, Thorup AA. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27(3):167-72

Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3(11):1049-1058

Piotrowski P, Gondek TM, Królicka-Deręgowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub.* 2017;29(2):108-120

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2(5):e141

Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;11:51-7.

Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2014;155(1-3):101-8

Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bentall RP. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38(4):661-71.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2000: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

5. *Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).*

Omówienie pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF i indeks Hirscha

- Mój dotychczasowy dorobek obejmuje 75 publikacji, w tym 37 prace oryginalne, 6 opisów przypadków, 23 prace pogładowe, 3 listy do redakcji czasopism oraz 6 rozdziałów w podręcznikach.
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, opisy przypadków, publikacje pogładowe, listy do redakcji czasopism oraz rozdziały w podręcznikach wynosi IF = 189.698 (MNiSW/KBN = 1832 pkt.).
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 279, indeks Hirscha 11 (wg *Web of Science Core Collection*, stan na dzień 12.10.2017).
- Punktacja cyklu przedłożona jako rozprawa habilitacyjna obejmuje 5 publikacji oryginalnych i 1 list do redakcji czasopisma (IF = 19.266 IF, MNiSW/KBN = 200 pkt.).
- Po wyłączeniu publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, mój dorobek naukowy obejmuje 69 publikacji, w tym 32 prace oryginalne, 6 opisów przypadków, 23 prace pogładowe, 2 listy do redakcji czasopism oraz 6 rozdziałów w podręcznikach.

Omówienie głównych kierunków badań nie związanych z tematyką cyklu habilitacyjnego

Moje główne tematy badań poza tematyką cyklu habilitacyjnego dotyczą:

- 1) znaczenia czynników immunologiczno-zapalnych w etiologii schizofrenii;
- 2) roli czynników epigenetycznych w etiologii schizofrenii;
- 3) stres w ujęciu koncepcji obciążenia allostatycznego w schizofrenii;
- 4) zaburzenia psychotyczne w zespole Pradera-Williego;
- 5) farmakogenetykę leków przeciwpsychotycznych;
- 6) zaburzeń funkcjonowania poznawczego u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychotycznych;
- 7) zagadnienia psychiatrii społecznej i epidemiologii psychiatrycznej;
- 8) rozpoznawania stanów ryzyka psychozy i predykcji rozwoju zaburzeń psychotycznych.

Ad. 1)

Od lat postuluje się udział czynników immunologiczno-zapalnych w etiologii schizofrenii. Badania epidemiologiczne wykazały związek sezonowości jesienno-zimowej urodzeń i infekcji w okresie prenatalnym z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Ponadto, wykazano istotnie częstsze występowanie szeregu chorób autoimmunologicznych u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Badania z zakresu psychiatrii biologicznej wykazały także podwyższone stężenie cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy oraz obecność szeregu autoprzeciwciał u chorych na schizofrenię. Moje zainteresowania w tym zakresie dotyczą związku poszczególnych cytokin prozapalnych i białek

ostrej fazy z funkcjonowaniem poznawczym i rokowaniem wśród pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wraz z zespołem wykazaliśmy podwyższone stężenie interleukiny-6 w schizofrenii, które było związane z gorszym funkcjonowaniem poznawczym oraz chronicznym przebiegiem schizofrenii z deterioracją. Ponadto wykazaliśmy związek szeregu czynników immunogenetycznych z charakterystyką kliniczną schizofrenii. Wyniki naszych badań wykazały związek polimorfizmu rs3116496 w genie kodującym cząsteczkę kostymulatorową CD28 z rozwojem podtypu deficytowego schizofrenii oraz objawów afektywnych psychozy schizofrenicznej. Istotnym osiągnięciem naszej grupy jest przeniesienie metody komputerowej dekonwolucji do estymacji poziomu komórek układu immunologicznego na podstawie danych z ekspresji genów w schizofrenii. Wynikiem tego działania jest wykazanie obniżenia poziomu komórek NK (ang. *natural killers*) w schizofrenii, którego nie zaobserwowaliśmy u chorych na zaburzenie dwubiegunowe. Wyniki badań w tym obszarze publikowaliśmy na łamach szeregu czasopism z zakresu psychiatrii:

- Dorota Frydecka, **Błażej Misiak**, Edyta Pawlak-Adamska, Lidia Karabon, Anna Tomkiewicz, Paweł Sedlaczek, Andrzej Kiejna, Jan Aleksander Beszłej.: Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation
Eur.Arch.Psychiatr.Clin.Neurosci. 2015 Vol.265 no.6; s.449-459
IF: 4.113
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000
- Dorota Frydecka, Jan Aleksander Beszłej, Edyta Pawlak-Adamska, **Błażej Misiak**, Lidia Karabon, Anna Tomkiewicz, Anna Partyka, Anna Jonkisz, Monika Szewczuk-Bogusławska, Marcin Zawadzki, Andrzej Kiejna.: CTLA4 and CD28 gene polymorphisms with respect to affective symptom domain in schizophrenia
Neuropsychobiology 2015 Vol.71 no.3; s.158-167
IF: 1.763
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
- Dorota Frydecka, **Błażej Misiak**, Edyta Pawlak-Adamska, Lidia Karabon, Anna Tomkiewicz, Paweł Sedlaczek, Andrzej Kiejna, Jan Aleksander Beszłej.: Sex differences in TGFβ signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia
Neuropsychiatr.Dis.Treat. 2015 Vol.11; s.575-584
IF: 1.867
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
- Paweł Karpiński, Dorota Frydecka, Maria M. Sasiadek, **Błażej Misiak**.: Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder
Brain Behav.Immun. 2016 Vol.54; s.194-200
IF: 5.964
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

- **Błażej Misiak**, Bartłomiej Stańczykiewicz, Kamila Kotowicz, Janusz K. Rybakowski, Jerzy Samochowiec, Dorota Frydecka.: Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review
Schizophr.Res. 2017, doi: 10.1016/j.schres.2017.04.015
IF: 3.986
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000
- Monika Mak*, **Błażej Misiak***, Dorota Frydecka, Jolanta Kucharska-Mazur, Agnieszka Samochowiec, Przemysław Bienkowski, Edyta Pawlak-Adamska, Lidia Karabon, Elżbieta Szmida, Paweł Skiba, Kamila Kotowicz, Patryk Piotrowski, Jan A. Beszłej, Jerzy Samochowiec.
Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia
Schizophr.Res. 2017, doi: 10.1016/j.schres.2017.06.050
*autorzy z równym wkładem
IF: 3.986
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Byłem również dwukrotnie zapraszany do wygłoszenia wykładów dotyczących roli czynników immunologicznych w etiologii schizofrenii: „*The role of genetic factors related to immune response in the etiology of schizophrenia*” (XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, 8-10 czerwca, Warszawa) oraz „*Podprogowy stan zapalny a zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii*” (Konferencja naukowa „Zaburzenia poznawcze – kluczowy aspekt schizofrenii?”, 29 września 2017, Wydział Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa).

Ad. 2)

Poszukiwanie czynników genetycznych rozwoju schizofrenii nie dało jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej etiologii genetycznej schizofrenii. W świetle aktualnych badań wydaje się, że schizofrenia może rozwijać się w następstwie skomplikowanych oddziaływań licznych wariantów genetycznych o niewielkim efekcie. W związku z określeniem roli licznych czynników środowiskowych, rozpoczęto badania nad istnieniem interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi, które odgrywają rolę w etiologii schizofrenii. Ponadto, ukazało się wiele publikacji sugerujących rolę zaburzeń epigenetycznej kontroli ekspresji genów w schizofrenii. Epigenetyka odnosi się do mechanizmów modyfikacji ekspresji DNA bez wpływu na sekwencję materiału genetycznego, które związane są z działaniem czynników środowiskowych.

Moje badania w tym obszarze dotyczą wpływu traumatycznych doświadczeń życiowych na zaburzenia profilu metylacji DNA w zaburzeniach psychotycznych. Wraz z zespołem wykazaliśmy związek obniżenia metylacji sekwencji LINE-1 w leukocytach krwi obwodowej z doświadczeniem traumy wczesnodziecięcej u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Ponadto, aktualnie kieruję badaniami dotyczącymi statusu metylacji genów związanych z działaniem glikokortykosteroidów w

pierwszym epizodzie psychozy w kontekście doświadczeń traumatycznych u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz zdrowego potomstwa chorych na schizofrenię. Badania realizuję w ramach grantu Iuventus Plus finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (IP2015 052474). Wyniki badań w tym obszarze były publikowane na łamach szeregu czasopism:

- **Błażej Misiak**, Dorota Frydecka, Patryk Piotrowski, Andrzej Kiejna.: The multidimensional nature of metabolic syndrome in schizophrenia: lessons from studies of one-carbon metabolism and DNA methylation
Epigenomics 2013 Vol.5 no.3; s.317-329
IF: 5.215
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
- Dorota Frydecka, Paweł Karpiński, **Błażej Misiak**.: Unravelling immune alterations in schizophrenia: can DNA methylation provide clues?
Epigenomics 2014 Vol.6 no.3; s.245-247
IF: 4.649
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000
- **Błażej Misiak**, Elżbieta Szmida, Paweł Karpiński, Olga Loska, Maria M. Sąsiadek, Dorota Frydecka.: Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma
Epigenomics 2015 Vol.7 no.8; s.1275-1285
IF: 4.044
Pkt. MNiSW/KBN: 35.000
- **Błażej Misiak**, Filip Stramecki, Łukasz Gawęda, Katarzyna Prochwicz, Maria M. Sąsiadek, Ahmed A. Moustafa, Dorota Frydecka. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review
Mol.Neurobiol. 2017, doi: 10.1007/s12035-017-0708-y
IF: 6.190
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Ad. 3)

Przeżycie traumatycznego stresu, szczególnie w okresie wczesnodziecięcym jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju psychoz. Ponadto, stresujące wydarzenia życiowe często bezpośrednio poprzedzają rozwój pierwszego epizodu lub nawrotu psychozy. Podjęto wiele prób zoperacjonalizowania biologicznej dysregulacji związanej z przeżyciem stresu. Jedna z prób operacjonalizacji stresu doprowadziła do rozwoju koncepcji obciążenia allostatycznego (ang. *allostatic load*, AL) McEwena. Moje aktualne działania naukowe zmierzają do zbadania koncepcji AL poprzez pomiar tzw. wskaźnika AL, będącego zmienną reprezentującą szereg nieprawidłowości biologicznych związanych

z reakcją na stres, u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz zdrowego potomstwa pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Badania w tym zakresie prowadzę w ramach grantu Iuventus Plus Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (nr IP2015 052474). Podstawy naukowe możliwości adaptacji koncepcji AL w schizofrenii zaprezentowaliśmy na łamach poniższej publikacji:

- **Błażej Misiak**, Dorota Frydecka, Marcin Zawadzki, Maja Krefft, Andrzej Kiejna.: Refining and integrating schizophrenia pathophysiology - relevance of the allostatic load concept
Neurosci.Biobehav.Rev. 2014 Vol.45; s.183-201
IF: 8.802
Pkt. MNiSW/KBN: 45.000

Ad. 4)

Zespół Pradera-Williego (ang. *Prader-Willi syndrome*, PWS) zaliczany jest do rzadkich zespołów genetycznych o złożonej etiologii. Większość przypadków uwarunkowana jest mikrodelecją w obrębie kopii ojcowskiej locus 15q11-q13. W pozostałych przypadkach stwierdza się uniparentalną disomię chromosomu 15 (mUPD), mutację imprintingową lub rearanżację chromosomalną obejmującą locus 15q11-q13. PWS objawia się niskorosłością, hipogonadyzmem, cechami dysmorficznymi oraz napadami objadania, które rozwijają się po 12 miesiącu życia. U pacjentów z PWS, uwarunkowanym mUPD stwierdza się częstsze występowanie zaburzeń psychiatrycznych. W związku z niekwestionowaną rolą podprogowego stanu zapalnego w patofizjologii schizofrenii. Celem naszych badań w tym obszarze jest charakterystyka profilu nieprawidłowości immunologicznych u pacjentów z PWS o różnych uwarunkowaniach etiologicznych, pogłębiona charakterystyka kliniczna oraz ocena funkcjonowania poznawczego. Badania w tym obszarze prowadzone są w ramach grantu Preludium Narodowego Centrum Nauki: „Zespół Pradera-Williego jako neurorozwojowy model badań koncepcji immunologiczno-zapalnej zaburzeń psychiatrycznych” (nr 2015/17/N/NZ5/00148) kierowanego przez lek. Maję Krefft. W projekcie pełnię funkcję wykonawcy oraz jestem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lek. Mai Krefft. W tym obszarze badawczym ukazała się dotychczas jedna publikacja:

- Maja Krefft, Dorota Frydecka, Tomasz Adamowski, **Błażej Misiak**.: From Prader-Willi syndrome to psychosis: translating parent-of-origin effects into schizophrenia research
Epigenomics 2014 Vol.6 no.6; s.677-688
IF: 4.649
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Ad. 5)

Badania w tym obszarze prowadzę we współpracy z Katedrą i Kliniką Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Celem badań jest określenie roli polimorfizmów w genach

kodujących białka biorące udział w neurotransmisji dopaminergicznej, serotonergicznej i glutaminergicznej w determinowaniu efektywności oraz działań niepożądanych leczenia przeciwpsychotycznego. Rezultatem działań w tym obszarze było wykazanie modyfikującego efektu polimorfizmu *DRD2* -131C ins/del na skuteczność działania przeciwdepresyjnego leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii:

- **Błażej Misiak**, Dorota Frydecka, Jan Aleksander Beszlej, Agnieszka Samochowiec, Piotr Tybura, Marcin Jabłoński, Anna Grzywacz, Przemysław Bieńkowski, Jerzy Samochowiec.: Effects of antipsychotic treatment on depressive symptoms with respect to genetic polymorphisms related to dopaminergic and serotonergic neurotransmission in schizophrenia patients [letter to the editor] *J.Clin.Psychopharmacol.* 2016 Vol.36 no.5; s.518-520
IF: 2.891
Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

Ad. 6)

Badania w tym obszarze dotyczą znaczenia deficytów poznawczych u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii pod kątem predykcji krótko- i długoterminowego rokowania. Wraz z zespołem wykazaliśmy szereg deficytów poznawczych związanych z lekoopornością w schizofrenii, które dotyczyły prędkości przetwarzania, fluencji słownej, płynności poznawczej oraz funkcji wykonawczych. Ponadto, stwierdziliśmy podobne deficyty w zakresie pamięci roboczej u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym, u których stwierdzono kiedykolwiek epizodu depresji lub manii psychotycznej. Obserwacje w tym zakresie wskazują na to, iż deficyty poznawcze są bardziej zależne od domeny objawów psychotycznych niż od „klasycznej” kategoryzacji diagnostycznej w ujęciu międzynarodowych systemów rozpoznawania zaburzeń psychicznych. Moje działania w tym obszarze skupiają się także na charakterystyce procesów niejawnego uczenia w schizofrenii z zastosowaniem zaawansowanych modeli matematycznych i sztucznych sieci neuronowych (badania prowadzone w ramach grantu Sonata Narodowego Centrum Nauki, nr 2013/11/D/HS6/04619, kierownik projektu: dr hab. n. med. Dorota Frydecka). Badania dotyczące funkcjonowania poznawczego są prowadzone we współpracy z zespołem prof. Ahmeda Moustafy (*School of Social Sciences and Psychology and Marcs Institute for Brain and Behaviour, University of Western Sydney, Sydney, NSW, Australia*). Najważniejsze wyniki uzyskane w tym obszarze działań badawczych zostały opublikowane w poniższych artykułach:

- Dorota Frydecka, Abeer M. Eissa, Doaa H. Hewedi, Manal Ali, Jarosław Drapała, **Błażej Misiak**, Ewa Kłosińska, Joseph R. Phillips, Ahmed A. Moustafa.: Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands
Front.Behav.Neurosci. 2014 Vol.8; art.416 [11 s.]
IF: 3.270

Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

- Ahmed A. Moustafa, Szabolcs Keri, Zsuzsanna Somlai, Tarryn Balsdon, Dorota Frydecka, **Błażej Misiak**, Corey White.: Drift diffusion model of reward and punishment learning in schizophrenia: modeling and experimental data

Behav.Brain Res. 2015 Vol.291; s.147-154

IF: 3.002

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

- Dorota Frydecka, Jan Aleksander Beszlej, Piotr Gościmski, Andrzej Kiejna, **Błażej Misiak**.: Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients

Psychiatr.Res. 2016 Vol.235; s.133-138

IF: 2.528

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

- Ahmed A. Moustafa, Julia K. Garami, Justin Mahlberg, Jan Golembieski, Szabolcs Keri, **Błażej Misiak**, Dorota Frydecka.: Cognitive function in schizophrenia: conflicting findings and future directions

Rev.Neurosci. 2016 Vol.27 no.4; s.435-448

IF: 2.546

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Ad. 7)

Badania w obszarze psychiatrii społecznej i epidemiologii psychiatrycznej na przestrzeni mojej działalności naukowej dotyczyły różnych zagadnień. Początkowo skupiałem się głównie na analizach zjawiska rosnącego rozpowszechnienia zaburzeń otępiennych. W późniejszych latach, w związku ze skupieniem zainteresowań badawczych w obszarze zaburzeń psychotycznych, zainteresowałem się różnymi aspektami społecznymi schizofrenii. Jednym z najważniejszych osiągnięć w tym obszarze było potwierdzenie rosnącej rozpoznawalności schizofrenii w Polsce, w związku z wprowadzeniem nowych zasad refundacji leków przeciwpsychotycznych II generacji. Ponadto, interesowałem się zjawiskiem obciążenia opiekunów pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, predyktorami statusu zatrudnienia pacjentów chorych na schizofrenię oraz tematyką śmiertelności w tej grupie pacjentów. Aktualnie jestem członkiem wielośrodkowej grupy badawczej zajmującej się tematyką korzystania z internetu i poszukiwania wsparcia przez pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego (grupa kierowana przez prof. Michaela Bauera, *Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Drezno, Niemcy*). Ponadto, zostałem powołany do grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, której celem jest opracowanie rekomendacji dotyczących potencjalnych zadań psychiatrii w obliczu zjawisko przemocy masowej. Moje zainteresowania w zakresie psychiatrii społecznej i epidemiologii psychiatrycznej zaowocowały szeregiem publikacji:

- **Błażej Misiak**, Magdalena Ciałkowska-Kuźmińska, Dorota Frydecka, Sylwia Chłodzińska-Kiejna, Andrzej Kiejna.: European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus
Int.J.Geriatr.Psychiatr. 2013 Vol.28 no.12; s.1211-1221
IF: 3.086
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000
- Magdalena Ciałkowska-Kuźmińska, **Błażej Misiak**, Andrzej Kiejna.: Patients' and carers' perception of needs in a Polish sample
Int.J.Soc.Psychiatr. 2014 Vol.60 no.2; s.178-184
IF: 1.098
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- Andrzej Kiejna, Patryk Piotrowski, **Błażej Misiak**, Tomasz Adamowski, Agata Schubert, Iwona Skrzekowska-Baran, Dorota Frydecka.: Predictors of vocational status in schizophrenia patients - results from the Polish nationwide survey
Int.J.Soc.Psychiatr. 2015 Vol.61 no.8; s.824-831
IF: 1.361
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- Rita Bauer, Jorn Cornell, Tasha Glenn, Martin Alda, Raffaella Ardu, Bernhard T. Baune, Michael Berk, Yuly Bersudsky, Amy Bilderbeck, Alberto Bocchetta, Letizia Bossini, Angela M. Paredes Castro, Eric Y.W. Cheung, Caterina Chillotti, Sabine Choppin, Maria Del Zompo, Rodrigo Dias, Seetal Dodd, Anne Duffy, Bruno Etain, Andrea Fagiolini, Miryam Fernandez Hernandez, Julie Garnham, John Geddes, Jonas Gildebrot, Ana Gonzalez-Pinto, Guy M. Goodwin, Paul Grof, Hirohiko Harima, Stefanie Hassel, Chantal Henry, Diego Hidalgo-Mazzei, Vaisnvy Kapur, Girish Kunigiri, Beny Lafer, Erik R. Larsen, Ute Lewitzka, Rasmus W. Licht, Anne Hvenegaard Lund, **Błażej Misiak**, Scott Monteith, Rodrigo Munoz, Takako Nakanotani, Rene E. Nielsen, Claire O'Donovan, Yasushi Okamura, Yamima Osher, Patryk Piotrowski, Andreas Reif, Philipp Ritter, Janusz K. Rybakowski, Kemal Sagduyu, Brett Sawchuk, Elon Schwartz, Angela M. Scippa, Claire Slaney, Ahmad H. Sulaiman, Kirsi Suominen, Aleksandra Suwalska, Peter Tam, Yoshitaka Tatebayashi, Leonardo Tondo, Eduard Vieta, Maj Vinberg, Biju Viswanath, Julia Volkert, Mark Zetin, Peter C. Whybrow, Michael Bauer.: Internet use by patients with bipolar disorder: results from an international multisite survey
Psychiatr.Res. 2016 Vol.242; s.388-394
IF: 2.528
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000
- Rita Bauer, Jorn Conell, Tasha Glenn, Martin Alda, Raffaella Ardu, Bernhard T. Baune, Michael Berk, Yuly Bersudsky, Amy Bilderbeck, Alberto Bocchetta, Letizia Bossini, Angela M. Paredes Castro, Eric Y.W. Cheung, Caterina Chillotti, Sabine Choppin, Maria Del Zompo, Rodrigo Dias,

Seetal Dodd, Anne Duffy, Bruno Etain, Andrea Fagiolini, Miryam Fernandez Hernandez, Julie Garnham, John Geddes, Jonas Gildebroy, Ana Gonzalez-Pinto, Guy M. Goodwin, Paul Grof, Hirohiko Harima, Stefanie Hassel, Chantal Henry, Diego Hidalgo-Mazzei, Vaisnvy Kapur, Girish Kunigiri, Beny Lafer, Erik R. Larsen, Ute Lewitzka, Rasmus W. Licht, Anne Hvenegaard Lund, **Błażej Misiak**, Patryk Piotrowski, Scott Monteith, Rodrigo Munoz, Takako Nakanotani, Rene E. Nielsen, Claire O'Donovan, Yasushi Okamura, Yamima Osher, Andreas Reif, Philipp Ritter, Janusz K. Rybakowski, Kemal Sagduyu, Brett Sawchuk, Elon Schwartz, Angela M. Scippa, Claire Slaney, Ahmad H. Sulaiman, Kirsi Suominen, Aleksandra Suwalska, Peter Tam, Yoshitaka Tatebayashi, Leonardo Tondo, Eduard Vieta, Maj Vinberg, Biju Viswanath, Julia Volkert, Mark Zetin, Peter C. Whybrow, Michael Bauer.: International multi-site survey on the use of online support groups in bipolar disorder

Nord.J.Psychiatry 2017 Vol.71 no.6; s.473-476

IF: 1.406

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

- Jorn Conell, Rita Bauer, Tasha Glenn, Martin Alda, Raffaella Ardau, Bernhard T. Baune, Michael Berk, Yuly Bersudsky, Amy Bilderbeck, Alberto Bocchetta, Letizia Bossini, Angela Marianne Paredes Castro, Eric Yat Wo Cheung, Caterina Chillotti, Sabine Choppin, Maria Del Zompo, Rodrigo Dias, Seetal Dodd, Anne Duffy, Bruno Etain, Andrea Fagiolini, Julie Garnham, John Geddes, Jonas Gildebroy, Ana Gonzalez-Pinto, Guy M. Goodwin, Paul Grof, Hirohiko Harima, Stefanie Hassel, Chantal Henry, Diego Hidalgo-Mazzei, Vaisnvy Kapur, Girish Kunigiri, Beny Lafer, Chun Lam, Erik Roj Larsen, Ute Lewitzka, Rasmus Licht, Anne Hvenegaard Lund, **Błażej Misiak**, Patryk Piotrowski, Scott Monteith, Rodrigo Munoz, Takako Nakanotani, Rene E. Nielsen, Claire O'Donovan, Yasushi Okamura, Yamima Osher, Andreas Reif, Philipp Ritter, Janusz K. Rybakowski, Kemal Sagduyu, Brett Sawchuk, Elon Schwartz, Angela Miranda Scippa, Claire Slaney, Ahmad Hatim Sulaiman, Kirsi Suominen, Aleksandra Suwalska, Peter Tam, Yoshitaka Tatebayashi, Leonardo Tondo, Eduard Vieta, Maj Vinberg, Biju Viswanath, Julia Volkert, Mark Zetin, Inaki Zorrilla, Peter C. Whybrow, Michael Bauer.: Online information seeking by patients with bipolar disorder: results from an international multisite survey
Int.J.Bipolar Disord. 2016 Vol.4; art.17 [14 s.]
- Patryk Piotrowski, Tomasz M. Gondek, Anna Królicka-Deręgowska, **Błażej Misiak**, Tomasz Adamowski, Andrzej Kiejna.: Causes of mortality in schizophrenia: an updated review of European studies
Psychiatr.Danub. 2017 Vol.29 no.2; s.108-120
IF: 1.232
Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Ad. 8)

W związku z operacjonalizacją stanów ryzyka psychozy, w ostatnich latach wiele uwagi poświęca się możliwościom predykcji i zapobiegania konwersji ze stanów objawów prodromalnych do pełnoobjawowego epizodu psychiatrycznego. Jest to nowy temat, którym zajmuje się naukowo. Jestem aktualnie wykonawcą w granic OPUS Narodowego Centrum Nauki („*Interakcja pomiędzy traumą, osobowością a funkcjami poznawczymi jako predyktor zwiększonego rozwoju psychozy w populacji osób w wieku 18-35 lat. Badanie prospektywne*”, nr projektu: 2016/21/B/HS6/03210, kierownik: dr n. med. Łukasz Gawęda), którego celem jest znalezienie klinicznych predyktorów konwersji z tzw. ryzykownego stanu psychicznego (ang. *At-Risk Mental State*, ARMS) do pełnoobjawowej psychozy. Jest to badanie prospektywne oparte o analizę takich zmiennych jak doświadczenie traumy wczesnodziecięcej, zniekształcenia poznawcze, czy deficyty funkcji poznawczych. Wyniki badań w tym obszarze zainteresowań były publikowane na łamach *Schizophrenia Research*:

- Łukasz Gawęda, Katarzyna Prochwicz, Przemysław Adamczyk, Dorota Frydecka D, **Błażej Misiak**, Kamila Kotowicz, Remigiusz Szczepanowski, Marcin Florkowski, Barnaby Nelson. The role of self-disturbances and cognitive biases in the relationship between traumatic life events and psychosis proneness in a non-clinical sample. *Schizophr Res.* 2017
Schizophr.Res. 2017, doi: 10.1016/j.schres.2017.07.023
IF: 3.986
Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Kierowanie i udział w projektach badawczych

Projekty krajowe (jako kierownik):

- 2008 – 2009, grant Polskiego Towarzystwa Genetycznego dla studenckich kół naukowych: „*Rola polimorfizmów genu endotelialnej syntazy tlenku azotu (NOS3) w etiologii zespołu metabolicznego*”
- 2012 – 2015, grant Preludium Narodowego Centrum Nauki: „*Rola zmienności genetycznej cyklu grup jednowęglowych w etiologii zespołu metabolicznego u pacjentów chorych na schizofrenię*” (nr 2011/03/N/NZ5/00248)
- 2015 – 2017, Projekt Badawczy dla Młodych Naukowców finansowany przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu: „*Ocena stopnia niepełnosprawności społecznej z przyczyn psychiatrycznych u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach psychiatrycznych całodobowych i dziennych*” (Pbmn 201)
- 2015 – 2018, grant Iuventus Plus Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: „*Rola stresu w ujęciu koncepcji obciążenia allostatycznego w etiologii schizofrenii*” (nr IP2015 052474)

Projekty krajowe (jako wykonawca)

- 2015 – 2016, grant Fundacji na rzecz Nauki Polskiej „Inter”: *„Znaczenie instrukcji w uczeniu się na podstawie wzmocnień w zaburzeniach psychotycznych (schizofrenii, zaburzeniach schizoafektywnych oraz zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych): badanie wykorzystujące dane genetyczne, behawioralne oraz modele matematyczne i sztuczne sieci neuronowe”*, kierownik projektu: dr n. med. Dorota Frydecka (nr 34/UD/SKILLS/2015)
- 2015 – 2017, zadanie statutowe: *„Ocena funkcji poznawczych u pacjentów z rozpoznaniem ciężkich zaburzeń psychicznych”*, kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska nr ST-971)
- 2014 – 2018, grant Sonata Narodowego Centrum Nauki: *„Znaczenie instrukcji w uczeniu się na podstawie wzmocnień w schizofrenii: badanie wykorzystujące dane genetyczne, behawioralne oraz modele matematyczne i sztuczne sieci neuronowe”*, kierownik projektu: dr hab. n. med. Dorota Frydecka (nr 2013/11/D/HS6/04619)
- 2016 – 2019, grant OPUS Narodowego Centrum Nauki: *„Interakcja pomiędzy traumą, osobowością a funkcjami poznawczymi jako predyktor zwiększonego rozwoju psychozy w populacji osób w wieku 18-35 lat. Badanie prospektywne”*, kierownik projektu: dr n. med. Łukasz Gawęda

Projekty międzynarodowe i inicjatywy (jako wykonawca):

- Wieloośrodkowe badanie dotyczące korzystania z internetu przez pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego, kierownik projektu: prof. Michael Bauer (*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Drezno, Niemcy*)
- Opracowanie rekomendacji dotyczących zjawiska przemocy masowej w ramach inicjatywy Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego: „European Psychiatric Association (EPA) Task Force on Mass Violence”, kierownik projektu: Geert Dom (*Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Antwerp University, Antwerp, Belgia*)

Współpraca międzynarodowa

W ramach prowadzonych badań współpracuję z następującymi ośrodkami zagranicznymi:

- 2014 – obecnie, zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii: Ahmed Moustafa (School of Social Sciences and Psychology and Marcs Institute for Brain and Behaviour, University of Western Sydney, Sydney, NSW, Australia);
- 2015 – obecnie, zaburzenia dwubiegunowe: Michael Bauer (Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Drezno, Niemcy);

- 2016 – obecnie, badania genomowe w schizofrenii (ang. *Genome-Wide Association Studies*, GWASs), Broad Institute, Cambridge, Wielka Brytania.

Międzynarodowe kursy, szkolenia i staże

Odbyłem następujące kursy, szkolenia i staże w międzynarodowych jednostkach naukowych:

- 22 – 24 kwietnia 2012 r., *Workshop on Bipolar Disorders for selected young clinicians, Barcelona Bipolar Disorders Program*, Barcelona, Hiszpania, organizator: Prof. Eduard Vieta;
- 27 – 30 maja 2013 r., *School on Research Methodology in Social and Clinical Psychiatry – Focus on Schizophrenia, Santo Stefano in Sessanio*, Włochy (kwalifikacja na drodze konkursu);
- Styczeń 2015, staż na Uniwersytecie w Utrechcie, Holandia (Department of Translational Neuroscience), ufundowany przez *European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)* dla 5 wybranych w drodze konkursu młodych naukowców z krajów europejskich (*ECNP Research Internship*);
- 13 – 16 września 2016 r., *16th Maudsley Forum, Institute of Psychiatry, Neurology and Neuroscience (King's College, London, UK)*.

Nagrody i wyróżnienia

- 2009 – 2010, Stypendium Ministra Zdrowia za osiągnięcia naukowe
- 2012 – 2013, Stypendium im. Ludwika Hirszfelda w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych przyznane przez Prezydenta Wrocławia
- 2014, staż Europejskiego Towarzystwa Neuropsychofarmakologii („*ECNP Research Internship*”), Utrecht, Holandia
- 2014 – 2015, Stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej START 2014
- 2014, Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za cykl publikacji poświęconych epidemiologicznym i biologicznym aspektom otępień
- 2015, *the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Fellowship Award*, Amsterdam, Holandia (za badania nad dysregulacją metaboliczną w pierwszym epizodzie schizofrenii)
- 2015, udział w *ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe*, Nicea (Francja), 12-15 Marca 2015, ufundowany przez ECNP
- 2015, Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za cykl publikacji dotyczących palenia tytoniu oraz wybranych zaburzeń metabolicznych w schizofrenii
- 2015, „*Złota Synapsa*” – nagroda portalu Medforum za najbardziej wpływową artykuł opublikowany przez polskich psychiatrów (Misiak i wsp.: „*Lower LINE-1 methylation in first-*

episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma" Epigenomics 2015;7(8):1275-1285)

- 2015 – 2016, Stypendium Fundacji na rzecz Nauki Polskiej START 2015
- 2016, „*Travel Grant*” Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Madryt, Hiszpania
- 2016, „*Złota Synapsa*” – nagroda portalu Medforum za najbardziej wpływowy artykuł opublikowany przez polskich psychiatrów (Karpiński i wsp. „*Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder*” Brain, Behavior and Immunity 2016;54:194-200)
- 2017, „*World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Young Investigator Award*” (za dotychczasowe osiągnięcia naukowe w obszarze psychiatrii biologicznej), Kopenhaga, Dania
- 2017, „*Travel Award*” Europejskiego Towarzystwa Neuropsychofarmakologii (ECNP), Paryż, Francja

Udział w komitetach redakcyjnych czasopism

Jestem członkiem komitetu redakcyjnego następujących czasopism:

- 2015 – obecnie, *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, w funkcji *Editorial Board Member*;
- 2015 – 2016, *Frontiers in Psychiatry* (IF: 3.532), w funkcji *Guest Associate Editor*, research topic: “*Endophenotypes for schizophrenia and mood disorders: implications from genetic, biochemical, cognitive, behavioral and neuroimaging studies*”;
- 2017 – obecnie, *International Journal of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy*, w funkcji *Editorial Board Member*;
- 2017 – obecnie, *Frontiers in Psychiatry* (IF: 3.532), w funkcji *Guest Associate Editor*, research topic: “*Peripheral Markers of Immune Response in Major Psychiatric Disorders: Where Are We Now and Where Do We Want to Be?*”.

Recenzowanie publikacji i wniosków grantowych

- Dla czasopism: *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (2 prace), *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* (2 prace); *American Journal of Psychiatry* (1 praca); *American Journal of Psychiatry and Neuroscience* (2 prace); *Current Alzheimer Research* (2 prace); *Disease Markers* (1 praca); *Drug Design, Development and Therapy* (1 praca); *Epigenomics* (3 prace); *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* (1 praca); *European Journal of Clinical Pharmacology* (1 praca); *European Psychiatry* (2 prace); *Folia Medica* (1 praca); *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (1 praca); *Frontiers in Psychology* (1

praca); International Journal of Psychiatry in Clinical Practice (1 praca); Journal of Affective Disorders (2 prace), Journal of Alzheimer's Disease and Parkinsonism (2 prace); Lancet Psychiatry (1 praca); Mediators of Inflammation (1 praca); Medical Hypotheses (4 prace); Metabolic Brain Disease (3 prace); Neurochemistry International (1 praca); Neuromolecular Medicine (1 praca); Neuropsychiatric Disease and Treatment; (3 prace); Neuroscience Journal (1 praca); Pharmacogenomics (1 praca); Nutrition (1 praca); PLoS One (2 prace); Psychiatry Research (13 prac); Psychological Medicine (1 praca); Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry (1 praca); Psychoneuroendocrinology (4 prace); Psychopharmacology (2 prace); Schizophrenia Research (5 prac), World Journal of Biological Psychiatry (2 prace).

- Recenzje wniosków grantowych dla „Grantová agentura České republiky – GACR”

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem poniższych organizacji skupiających osoby zajmujące się problematyką zdrowia psychicznego z różnych perspektyw:

- 2014 – obecnie, *European Colleague of Neuropsychopharmacology* (ECNP)
- 2016 – obecnie, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP)
- 2017 – obecnie, *European Psychiatric Association* (EPA)

Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

- W latach 2012 – 2013, prowadziłem zajęcia z przedmiotu „Psychiatria” dla studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- Od 2013 r. prowadzę zajęcia z przedmiotu „Genetyka kliniczna” dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Lekarskiego English Division.
- W 2016 r. byłem głównym organizatorem otwartych wykładów i seminariów prof. Robina Murraya (*King's College London*, Londyn, Wielka Brytania) we Wrocławiu w ramach programu Visiting Professors;
- W 2015 r. byłem współorganizatorem otwartych wykładów i seminariów prof. Ahmeda Moustafy (*School of Social Sciences and Psychology & Marck Institute for Brain ad Behaviour w University of Western Sydney, Sydney, Australia*) we Wrocławiu w ramach programu Visiting Professors.
- Jestem promotorem pomocniczym w 2 przewodach doktorskich (lek. Mai Krefft oraz mgr Kamili Kotowicz).
- Jestem opiekunem stypendium wyjazdowego (*the EMBO Short-Term Fellowship*) doktorantki Alba Lubeiro Juárez (*University of Valladolid, Hiszpania*), która odbędzie staż w Katedrze i

Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w terminie 20.11.2017 – 20.02.2018 r.

Działalność organizacyjna

- W latach 2011 – 2013 r., corocznie współorganizowałem Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego.
- W 2014 r., współorganizowałem *4th Young Psychiatrists Network Meeting* we Wrocławiu.
- Od 2016 r. jestem członkiem Senackiej Komisji Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

6. Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

- Mój dotychczasowy dorobek obejmuje 75 publikacji, w tym 37 prace oryginalne, 6 opisów przypadków, 23 prace poglądowe, 3 listy do redakcji czasopism oraz 6 rozdziałów w podręcznikach.
- W 28 pracach jestem pierwszym autorem, w 13 pracach drugim autorem, w 10 pracach ostatnim autorem
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, opisy przypadków, publikacje poglądowe, listy do redakcji czasopism oraz rozdziały w podręcznikach wynosi 189.698 IF (1832 pkt. MNiSW/KBN).
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, opisy przypadków, publikacje poglądowe, listy do redakcji czasopism oraz rozdziały w podręcznikach po obronie pracy doktorskiej (2015 r.) wynosi 101.635 IF (937 pkt. MNiSW).
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytaowań) wynosi 279, indeks Hirscha 11 (wg *Web of Science Core Collection*, 12.10.2017).
- Punktacja cyklu przedłożona jako rozprawa habilitacyjna obejmuje 5 publikacji oryginalnych i 1 list do redakcji czasopisma (19.266 IF, 200 pkt. MNiSW). We wszystkich tych pracach jestem pierwszym autorem.
- Po wyłączeniu publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, mój dorobek naukowy obejmuje 69 publikacji, w tym 32 prace oryginalne, 6 opisów przypadków, 23 prace poglądowe, 2 listy do redakcji czasopism oraz 6 rozdziałów w podręcznikach, o łącznej punktacji 170.432 IF (1632 pkt. MNiSW).
- Wyniki moich badań były prezentowane na 27 konferencjach międzynarodowych oraz 10 konferencjach krajowych.

