

AUTOREFERAT

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n. med. Dorota Frydecka

Klinika Psychiatrii

Katedra Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

I. ***Imię i Nazwisko Dorota Frydecka***

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

- 2002r., dyplom magistra inżyniera, kierunek Informatyka, Wydział Informatyki i Zarządzania, Politechnika Wroclawska
Tytuł pracy magisterskiej: *„Neurobiologiczne modele warunkowania emocjonalnego z wykorzystaniem sieci neuronowych”*
Promotor: dr inż. Urszula Markowska-Kaczmar, Zakład Sztucznej Inteligencji
- 2004r., dyplom lekarza (z wyróżnieniem za osiągnięcia w nauce), Wydział Lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu
- 2007r., dyplom magistra psychologii (z wyróżnieniem za osiągnięcia w nauce), kierunek Psychologia, Wydział Nauk Historycznych i Pedagogicznych, Uniwersytet Wroclawski
Tytuł pracy magisterskiej: *„Porównanie modeli diagnozy stosowanych w psychologii i psychiatrii”*
Promotor: prof. dr hab. Jacek Paluchowski, Zakład Metodologii Badań Psychologicznych
- 2009r., dyplom doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Tytuł rozprawy doktorskiej: *„Polimorfizm genów CTLA-4 oraz CD28 u chorych na schizofrenię i osób zdrowych”*
Promotor prof. dr hab. Andrzej Kiejna
- 2013, tytuł specjalisty w zakresie psychiatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

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

Zatrudnienie akademickie

- 2005-2014r., asystent w Katedrze i Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
- 2014-do tej pory, adiunkt w Klinice Psychiatrii Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zatrudnienie szpitalne

- 2004-2005r., staż podyplomowy w Dolnośląskim Centrum Onkologii
- 2006-2009r., Ogólnopsychiatryczny Oddział Kliniczny, Specjalistyczny Zespół Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej (obecnie Dolnośląskie Centrum Zdrowia Psychicznego), Wrocław
- 2009-2014r., Oddział Dzienny Psychiatryczny Ogólny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu
- 2014 – do tej pory, Poradnia Zdrowia Psychicznego, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu

IV. *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.):*

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 4 prac oryginalnych, 1 pracy poglądowej o łącznej punktacji 14.134 IF, 140 MNiSW/KBN.

a) *tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,*

„Związek wybranych parametrów układu odpornościowego z ryzykiem zachorowania na schizofrenię, jej przebiegiem i symptomatologią”

b) *spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego*

1. **Dorota Frydecka**, Błażej Misiak, Jan Aleksander Beszłej, Lidia Karabon, Edyta Pawlak-Adamska, Anna Tomkiewicz, Anna Partyka, Anna Jonkisz, Andrzej Kiejna.: Genetic variants in transforming growth factor- β gene (*TGFBI*) affect susceptibility to schizophrenia

Mol.Biol.Rep. 2013 Vol.40 no.10; s.5607-5614

IF: 1.958 MNiSW/KBN: 20

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

2. **Dorota Frydecka**, Błażej Misiak, Edyta Pawlak-Adamska, Lidia Karabon, Anna Tomkiewicz, Paweł Sedlaczek, Andrzej Kiejna, Jan Aleksander Beszłej.: Sex differences in TGFB- β signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia

Neuropsychiatr.Dis.Treat. 2015 Vol.11; s.575-584

IF: 1.741 **MNiSW/KBN: 25**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. **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 Psychiatry Clin Neurosci, 2014 DOI 10.1007/s00406-014-0533-5

IF: 3.525 **MNiSW/KBN:30**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. **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: 2.261 **MNiSW/KBN:25**

5. *Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu badań, udziale w przeprowadzeniu badań, stworzeniu bazy danych, analizie zebranych danych, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu, sformułowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 60%.*

6. **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 **MNiSW/KBN:40**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeglądzie piśmiennictwa, udziale w napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

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

Przedstawiony cykl publikacji dotyczy wpływu układu immunologicznego na ryzyko zachorowania na schizofrenię, a także przebieg i symptomatologię schizofrenii. Obejmuje pracę pogładową i wyniki prac badawczych. Większość publikacji w cyklu jest wynikiem prac w ramach grantu własnego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowego Centrum Nauki (NCN), pt. „*Polimorfizm genów kodujących IL-2, IL-6, IFN-gamma oraz TGF-beta u osób chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*” (nr N N402 465237). Autorka cyklu habilitacyjnego jest kierownikiem tego projektu. Badania w ramach projektu były wykonywane przy współpracy z Laboratorium Immunopatologii Zakładu Terapii Doświadczalnej w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

Przed opublikowaniem wyników badań własnych, koncepcja badań oraz wstępne wyniki zostały przedstawione w trakcie krajowych konferencji naukowych:

- Zjazdu Psychiatrów Polskich (**Dorota Frydecka**, Aleksander Beszlej, L. Karabon, E. Pawlak, Andrzej Kiejna.: „*Geny związane z immunologiczną koncepcją schizofrenii*” *Psychiatria Polska* 2010 T.44 nr 3 supl.; s.31-32 XLIII Zjazd Psychiatrów Polskich „Świat współczesny a psychiatria”. Poznań, 23-26.06. 2010)

oraz zagranicznych konferencji naukowych:

- Konferencji Federacji Europejskich Towarzystw Neurobiologicznych (**Dorota Frydecka**, Aleksander Beszlej, Andrzej Kiejna, Anna Tomkiewicz, Anna Partyka, Karabon Lidia. „*Interleukin 6 with respect to cognitive functioning in schizophrenia*”. *Federation of European Neuroscience Societies (FENS) poz. 5048, Vol 6, p.124, Barcelona, Hiszpania 14-18.07.2012*)
- Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (**Dorota Frydecka**, Aleksander Beszlej, Lidia Karabon, Edyta Pawlak-Adamska, Anna Tomkiewicz, Anna Partyka, Błażej Misiak, Patryk Piotrowski, Marta Zagdańska, Andrzej Kiejna.:” *IL-2, IL-6, IFN-gamma and TGF-beta genetic polymorphism with respect to susceptibility to schizophrenia*”. *European Psychiatry* 2013 Vol.28 suppl.1; poz.2144, 21th European Congress of Psychiatry (EPA), Nice, France, 6-9 April 2013)

Zagadnienia związane z udziałem układu odpornościowego w patofizjologii i obrazie klinicznym schizofrenii przedstawione zostały również w ramach zaproszonego wykładu pt. „*Immune system dysregulation in schizophrenia*” na konferencji *BIT 3rd Annual World Congress of Neuro-Talk “Opening the Black Box of Nervous System”*, Pekin, Chiny 18-20 maja 2012r.

Wstęp

Schizofrenia jest jedną z najcięższych, przewlekłych chorób psychicznych występującą u około 0.5-1.5 % populacji, cechującą się zróżnicowanym obrazem psychopatologicznym i przebiegiem klinicznym. Schizofrenia, podobnie jak inne zaburzenia psychiczne, należy do tak zwanych chorób złożonych, których etiologia wiąże się z interakcją czynników genetycznych i środowiskowych. Dziedziczona jest predyspozycja do zachorowania, która ujawnia się po zadziałaniu niekorzystnych czynników środowiskowych. Do tej pory nie ma pewności jaki jest mechanizm patofizjologiczny prowadzący ostatecznie do zachorowania na schizofrenię. Udział czynników genetycznych i środowiskowych w kształtowaniu fenotypu analizowany jest w różnych modelach badań, jak na przykład badania dotyczące wpływu środowiska na ekspresję genów, wpływu określonego genotypu na prawdopodobieństwo ekspozycji na określone czynniki środowiskowe czy modele wzajemnej interakcji określonych wariantów genu ze specyficznym czynnikiem środowiskowym.

Od wielu już lat badacze zwracają uwagę na towarzyszącą schizofrenii komponentę immunologiczną sugerując, że dysregulacja układu odpornościowego może odgrywać rolę w rozwoju tego zaburzenia psychicznego. Badania epidemiologiczne, serologiczne, genetyczne, anatomopatologiczne, jak również postępy w rozwoju hodowli tkankowych i modelowaniu na układach zwierzęcych umożliwiły kolejny etap rozwoju badań nad znaczeniem układu odpornościowego w chorobach psychicznych, w tym w schizofrenii, w oparciu o nowe informacje na temat złożonego systemu dynamicznej interakcji pomiędzy układem odpornościowym a układem nerwowym. Przez ostatnie dziesięciolecia w literaturze przedmiotu prezentowanych było wiele badań wskazujących na immunologiczne nieprawidłowości, zarówno w zakresie odporności humoralnej jak i komórkowej, występujących u pacjentów chorujących na schizofrenię stanowiące podstawę do stworzenia koncepcji o udziale układu odpornościowego w patogenezie i przebiegu tego zaburzenia.

1. Związek schizofrenii z wybranymi polimorfizmami genów kodujących cytokiny

Cytokiny są białkami sygnałowymi produkowanymi przez komórki immunokompetentne i odgrywają istotną rolę w procesie regulacji odpowiedzi

immunologicznej. Do cytokin zaliczamy interleukiny (IL), interferony (IFN), czynniki martwicy nowotworów (TNF), czynniki wzrostu (TGF) i chemokiny. Cytokiny mogą przedostawać się przez barierę krew-mózg, jak również produkowane są wewnątrztekalnie przez komórki mikrogleju, astrocyty, komórki endotelium i neurony. Biorą one udział w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, jak również w wielu procesach w nim zachodzących. Mają wpływ modulujący na neurotransmisję i same pełnią funkcję neurotransmiterów, warunkują prawidłowy przebieg funkcji poznawczych, modulują reakcję stresową, biorą udział w modulacji sprzężenia zwrotnego osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, a także regulują sen nocny oraz mają wpływ na kontrolę apetytu. Działania te mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na ryzyko zachorowania na schizofrenię lub jej przebieg kliniczny.

Celem publikacji [1] było zbadanie związku między polimorfizmami genów kodujących cytokiny a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. U 151 osób ze schizofrenią i 279 osób zdrowych zbadano następujące polimorfizmy genetyczne: w genie kodującym interleukinę 2 (*IL2*) zbadano polimorfizm -330T>G (rs2069756), w genie kodującym interleukinę 6 (*IL6*) zbadano polimorfizm -174G>C (rs1800795), w genie kodującym interferon-gamma (*IFNG*) zbadano polimorfizm +874T>A (rs2430561), w genie kodującym transformujący czynnik wzrostu 1 (*TGFBI*) zbadano dwa polimorfizmy +869T>C (rs1800470) oraz +916G>C (rs1800471). Wśród zbadanych polimorfizmów stwierdzono istotne różnice jedynie w rozkładzie genotypów i alleli polimorfizmu +869T>C genu *TGFBI* pomiędzy osobami chorującymi na schizofrenię a osobami z grupy kontrolnej ($p<0.05$). Ryzyko zachorowania na schizofrenię było dwukrotnie wyższe u nosicieli allelu T (genotypy CT oraz TT) w porównaniu do osób z genotypem CC. Zgodnie z wiedzą autorki było to pierwsze doniesienie w literaturze światowej wykazujące związek schizofrenii z polimorfizmem +869T>C genu *TGFBI*. Gen *TGFBI* znajduje się na chromosomie 5 (5q31-32) w regionie, którego związek z ryzykiem zachorowania na schizofrenię wykazywany był w badaniach asocjacyjnych jak również w badaniach sprzężeń w obrębie całego genomu (ang. *genome wide-linkage analysis*). Wyniki przeprowadzonych badań wpisują się w neuroimmunologiczną hipotezę rozwoju schizofrenii. TGF- β odgrywa rolę nie tylko w modulacji odpowiedzi immunologicznej, ale również bierze udział w procesach neurorozwojowych i neuroprotekcyjnych, które mogą mieć wpływ na ryzyko zachorowania na schizofrenię.

2. Związek polimorfizmów genów kodujących cytokiny ze stężeniem cytokin w surowicy krwi

W publikacjach [2] i [3] zbadano wpływ polimorfizmów genów kodujących cytokiny a stężeniem tych cytokin w surowicy krwi u osób zdrowych i u pacjentów chorujących na schizofrenię. W publikacji [2] wykazano, że stężenie TGF- β było istotnie wyższe u pacjentów chorujących na schizofrenię w porównaniu do osób zdrowych, natomiast nie wykazano związku między badanymi polimorfizmami +869T>C (rs1800470) ani +916G>C (rs1800471) genu kodującego TGF- β (*TGFB1*) ze stężeniem TGF- β w surowicy krwi pacjentów chorujących na schizofrenię. W publikacji [3] wykazano, że stężenie IL-6 w surowicy krwi było istotnie wyższe u pacjentów chorujących na schizofrenię w porównaniu do osób zdrowych, natomiast nie wykazano związku między badanym polimorfizmem -174G>C (rs1800795) genu kodującego IL-6 (*IL6*) ze stężeniem IL-6 w surowicy krwi pacjentów chorujących na schizofrenię ani u osób z grupy kontrolnej.

3. Związek polimorfizmów genów kodujących cytokiny i genów kodujących cząsteczki regulujące aktywację limfocytów T z objawami psychopatologicznymi schizofrenii

W publikacjach [2], [3] i [4] zbadano wpływ polimorfizmów genów kodujących cytokiny (*IL6* i *TGFB1*) oraz genów kodujących molekuły kostymulujące i supresorowe regulujące aktywację limfocytów T (*CD28* i *CTLA4*) na profil objawów psychopatologicznych występujący w ciągu całego przebiegu choroby u pacjentów ze schizofrenią. Do oceny profilu objawów psychopatologicznych wykorzystano kwestionariusz OPCRIT (ang. *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness*), zawierający listę 90 pozycji, umożliwiający opis występowania i nasilenia podstawowych objawów klinicznych występujących w zaburzeniach psychotycznych i afektywnych, jak również zbieranie dodatkowych danych kliniczno-demograficznych takich jak m.in. wiek zachorowania, występowanie podstawowych czynników ryzyka, przebieg choroby czy rodzinne obciążenie zaburzeniami psychicznymi. Użyteczność OPCRIT-a potwierdzona została na podstawie badań klinicznych, epidemiologicznych, a także genetycznych a jego rzetelność potwierdzona została w licznych badaniach na świecie.

W badaniach własnych, u pacjentów chorujących na schizofrenię nie wykazano związku pomiędzy nasileniem objawów klinicznych w ciągu życia (ang. *lifetime symptomatology*) a polimorfizmem genu *IL6*-174G>C (rs1800795) [3] ani polimorfizmami genu *TGFB1*: +869T>C (rs1800470) oraz +916G>C (rs1800471) [2]. Stwierdzono natomiast wpływ polimorfizmu +869T>C (rs1800470) genu *TGFB1* na wiek zachorowania na schizofrenię u kobiet [2]. Ponadto wykazano związek pomiędzy współwystępowaniem objawów afektywnych i psychotycznych w przebiegu schizofrenii z polimorfizmami genów

kodujących białka sygnałowe i receptorowe, w tym polimorfizmem +49A>G (rs231775) oraz -319C>T (rs5742909) genu kodującego cząsteczkę supresorową CTLA-4 (*CTLA4*) oraz polimorfizmem 17+3T>C (rs3116496) genu kodującego cząsteczkę ko-stymulującą CD28 (*CD28*) odpowiedzi immunologicznej [4]. Wyniki tych badań wpisują się we współczesny nurt badań weryfikujący istniejący od ponad 100 lat podział zaburzeń psychiatrycznych na schizofrenię i zaburzenia afektywne i traktowanie ich jako osobnych kategorii diagnostycznych. W ostatnich latach coraz więcej badań epidemiologicznych, klinicznych i genetycznych wskazuje, że taki podział jest zbyt uproszczony i należy poszukiwać wspólnego podłoża objawów zaburzeń psychicznych niezależnie od ich przynależności do odrębnych jednostek nozologicznych.

4. Związek stężenia cytokin z objawami psychopatologicznymi schizofrenii

W publikacjach [2], [3] zbadano wpływ stężenia cytokin na profil objawów klinicznych obserwowany w obecnym epizodzie choroby (ang. *current symptomatology*) u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Do oceny objawów klinicznych wykorzystano następujące skale: Skalę Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*), Skalę Oceny Objawów Negatywnych (ang. *Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS*) oraz Skalę Objawów Pozytywnych (ang. *Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS*). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy nasileniem objawów psychopatologicznych a stężeniem TGF- β [2] ani IL-6 [3] u pacjentów chorujących na schizofrenię. Natomiast wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wyższym stężeniem IL-6 w surowicy krwi a dłuższym czasem trwania choroby [3]. Ponadto wyższe stężenie IL-6 w surowicy krwi obserwowano w grupie pacjentów, którzy charakteryzowali się powolnym narastaniem objawów przy zachorowaniu i przewlekłym przebiegiem choroby ze stopniową deterioracją będących negatywnymi czynnikami prognostycznymi [3].

5. Związek polimorfizmów genów kodujących cytokiny oraz stężenia cytokin na funkcje poznawcze w schizofrenii

Badania genetyczne w psychiatrii ściśle związane są z koncepcją endofenotypu, czyli mierzalnego markera stanowiącego pomost pomiędzy genotypem a zaburzeniem psychicznym. Marker uznaje się za endofenotyp, gdy spełnia następujące kryteria: 1) jest związany z zaburzeniem psychicznym w populacji, 2) jest dziedziczony, 3) jest obserwowalny niezależnie od czasu trwania choroby i nasilenia objawów (ang. *state-independent*), 4) obecny jest częściej u chorych oraz ich krewnych niż w populacji ogólnej i 5) występuje częściej u krewnych, u których rozpoznano zaburzenie psychiczne niż u krewnych zdrowych. W badaniach molekularno-genetycznych w schizofrenii analizowanych

jest wiele potencjalnych endofenotypów, m.in. endofenotypy neuroanatomiczne (gęstość istoty szarej, wielkość komórek bocznych mózgu), neurofizjologiczne (zmiany w zakresie wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych), neuromotoryczne (zaburzenia ruchu wodzenia gałek ocznych), neurokognitywne (obniżona sprawność pamięci operacyjnej, obniżona szybkość przetwarzania informacji).

W publikacji [2] i [3] opisano znaczenie polimorfizmów genów kodujących cytokiny na następujące funkcje poznawcze: procesy spostrzegania, szybkość psycho-motoryczną, koordynację wzrokowo-ruchową, analizę wzrokowo-przestrzenną, koncentrację uwagi, funkcje wykonawcze, pamięć operacyjną, szybkość przetwarzania informacji, płynność werbalną kategoryjną i literową, zdolności językowe o charakterze produktywnym oraz zdolność zapamiętywania, odporność na interferencję proaktywną i retroaktywną, przechowywania informacji w pamięci i ich odtwarzania, a także rozpoznawania materiału werbalnego. W badaniu wykorzystano następujące testy: Test 15 Słów Reya (ang. *Rey Auditory Learning Test, RAVLT*), Test Łączenia Punktów (ang. *Trail Making Test, TMT*), Test Fluencji Słownej FAS, Test Fluencji Słownej Supermarket, Test Stroopa (ang. *Color Reading Interference*), oraz ze skali Skali Inteligencji Wechslera (ang. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revisited, WAIS-R*) następujące podskale: Powtarzanie Cyfr Wprost (ang. *Forward Digit Span*), Powtarzanie Cyfr Wspak (ang. *Backward Digit Span*), Podobieństwa (ang. *Similarities*), Kodowanie Symboli Cyfr (ang. *Digit Symbol Coding*). Bateria testów w dużej mierze spełnia postulat redundancji pomiaru, czyli badania jednego aspektu funkcjonowania poznawczego na kilka sposobów. Takie podejście zapewnia wzajemne weryfikowanie się wyników testowych, a dzięki temu kontrolę naturalnej zmienności zachowań, przez co zwiększa rzetelność wykonywanych badań.

W badaniu [2] nie wykazano związku pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym osób chorujących na schizofrenię a stężeniem TGF- β w surowicy krwi. Stwierdzono natomiast, że polimorfizm +869T>C (rs1800470) genu kodującego TGF- β (*TGFBI*) związany jest z funkcjonowaniem poznawczym u pacjentów chorujących na schizofrenię. Nosiciele allelu T (genotypy TT i CT) w porównaniu do osób z genotypem CC mieli mniejszą szybkość psycho-motoryczną i fluencję słowną literową. Uwzględniając potencjalne zmienne zakłócające, takie jak wiek, poziom wykształcenia, czas trwania choroby, wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index, BMI*), palenie tytoniu, dawki leków przeciwpsychotycznych oraz nasilenie objawów psychopatologicznych, stwierdzono istotną zależność pomiędzy poziomem wykonania testu Kodowanie Symboli Cyfr a polimorfizmem *TGFBI* +869T>C (rs1800470) u kobiet z rozpoznaniem schizofrenii. Test Kodowanie Symboli Cyfr uznawany jest za miarę

endofenotypu poznawczego schizofrenii. W ostatnich latach przeprowadzone badania meta-analityczne wykazało, że w porównaniu do wielu innych testów neuropsychologicznych Test Kodowanie Symboli Cyfr jest szczególnie czułym narzędziem pozwalającym różnicować funkcjonowanie poznawcze u osób chorujących na schizofrenię z osobami zdrowymi.

W badaniu [3] nie stwierdzono związku polimorfizmu -174G>C (rs1800795) genu kodującego IL-6 (*IL6*) z poziomem funkcjonowania poznawczego u pacjentów chorujących na schizofrenię. Stwierdzono natomiast zależność pomiędzy wyższym stężeniem IL-6 a istotnie słabszym funkcjonowaniem poznawczym w zakresie koncentracji uwagi, szybkości przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych, pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych, zapamiętywania oraz bezpośredniego i odroczonego odtwarzania materiału werbalnego. Uwzględniając potencjalne zmienne zakłócające, stwierdzono zależność między stężeniem IL-6 w surowicy krwi a słabszym wykonaniem testu Kodowania Symboli Cyfr oraz podtestu bezpośredniego odtwarzania materiału werbalnego z Testu 15 Słów Reya u pacjentów chorujących na schizofrenię. Do tej pory wykazywano wpływ IL-6 na funkcjonowanie poznawcze u osób starszych w populacji ogólnej i u osób z rozpoznaniem nawracającego zaburzenia depresyjnego, natomiast publikacja [3] była pierwszym doniesieniem na temat wpływu IL-6 na funkcjonowanie poznawcze u osób z rozpoznaniem schizofrenii.

6. Znaczenie zmian epigenetycznych związanych z układem odpornościowym w schizofrenii

Badania ostatnich lat wskazują na znaczenie mechanizmów epigenetycznych w etiopatogenezie zaburzeń psychicznych, w szczególności zaburzeń psychotycznych. Epigenetyka to pojęcie oznaczające badanie dziedziczonych zmian ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji DNA. Epigenetyczne modyfikacje związane są z metylacją DNA (najczęściej przyłączanie grupy metylowej do cytozyny) oraz potranslacyjnymi modyfikacjami histonów (przyłączanie cząsteczek lub grup funkcyjnych do aminokwasów – lizyny i argininy). Choroby psychiczne zalicza się do chorób złożonych, w których rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Badanie mechanizmów epigenetycznych może pomóc w lepszym zrozumieniu interakcji pomiędzy tymi dwoma grupami czynników ryzyka, jak również w przyszłości może stanowić podstawę tworzenia nowych metod terapeutycznych. Zmiany epigenetyczne związane są z licznymi procesami zachodzącymi w centralnym układzie nerwowym, między innymi z neurogenezą, różnicowaniem się komórek nerwowych, plastycznością synaptyczną oraz neurotransmisją. Mają one wpływ na nasilenie objawów psychopatologicznych, przebieg choroby, odpowiedź

na leczenie przeciwpsychotyczne, a także na liczne funkcje poznawcze takie jak spostrzeganie, pamięć i uczenie się w zaburzeniach psychicznych.

Badania postmortem wskazują na różnice w metylacji różnych obszarów mózgu między innymi w zakresie genów: *COMT*, *RELN*, *SOX10*, *HTR2A*, *FOXP2* oraz *GABRB2* u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. W badaniach psychiatrycznych wykazywano, że wzorce epigenetyczne badane na podstawie leukocytów z krwi obwodowej lub ze śliny mogą być traktowane jako markery zmian obecnych w mózgu. Badania z wykorzystaniem krwi obwodowej w schizofrenii wykazywały różnice epigenetyczne w zakresie następujących genów: *5HTR1*, *5HTR2*, *5HTR2A*, *COMT*, *MAOA*, *NOTCH-4*, *MTHFR* oraz *BDNF*. Co więcej wykazywano, że różnice we wzorcach metylacji w schizofrenii związane są z wczesnym wiekiem zachorowania, płcią żeńską, poziomem funkcjonowania poznawczego, ubogością mowy czy zachowaniami suicydialnymi. W badaniu epigenetycznym całego genomu (ang. *genome-wide*) stwierdzono znaczącą hipometylację u pacjentów chorujących na schizofrenię, przy czym wariancja dotycząca metylacji wyjaśniana była przede wszystkim wiekiem zachorowania i leczeniem antypsychotycznym. Z kolei badanie epigenetyczne całego genomu u bliźniąt monozygotycznych, z których tylko jedno choruje na schizofrenię, nie wykazało istotnych różnic w ogólnym poziomie metylacji, natomiast różnice były stwierdzane w obrębie poszczególnych wysp CpG związanych z procesami neurorozwojowymi mającymi znaczenie w etiopatogenezie zaburzeń psychicznych.

W publikacji [5] opisano obecny stan badań nad znaczeniem układu odpornościowego w rozwoju schizofrenii oraz zaproponowano nowe podejście do tego tematu poprzez uwzględnienie mechanizmów epigenetycznych. Badania pokazują, że doświadczenia stresujące, w szczególności w okresie dzieciństwa, zwiększają ryzyko zachorowania na zaburzenia psychiczne. Istnieją doniesienia wskazujące na wpływ trudnych wydarzeń życiowych na metylację DNA. Nie ma jednak badań pokazujących wpływ stresu wczesnodziecięcego na zmiany epigenetyczne u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Co ciekawe, do tej pory wykazano hipometylację genu kodującego receptor glukokortykoidowy zarówno w mózgu, jak i w limfocytach krwi obwodowej u pacjentów chorujących na schizofrenię. Badania pokazują również zmienioną metylację w obrębie genów kodujących cząsteczki odgrywające rolę w aktywacji limfocytów T (*CD7*, *LAZI*, *PRF1* oraz *TXX*), limfocytów B (*LAX1*), komórek NK (ang. *natural killer*) (*CD224* oraz *PRF1*) oraz odgrywającą rolę w różnicowaniu granulocytów (*CBT2T3*), jak również w regulacji odpowiedzi cytotoksycznej (*MBO* oraz *MPG*) u pacjentów chorujących na schizofrenię w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Wykazano również, istotne statystycznie różnice

związane z metylacją promotora genu *CTLA4* (ang. *cytotoxic T-lymphocyte antigen*) u osób zdrowych w porównaniu do pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, którzy do tej pory nie byli leczeni. Gen *CTLA4* koduje specyficzne dla limfocytów T receptory powierzchniowe CTLA-4. Ligacja receptora CTLA-4 hamuje przewodzenie sygnałów aktywacyjnych indukowanych w następstwie stymulacji cząsteczek TCR/CD3 i CD28 i prowadzi do hamowania procesu aktywacji limfocytów. Wykazano, że na poziom mRNA cząsteczki CTLA-4 wpływa nie tylko polimorfizm genu *CTLA4*, ale również metylacja promotora genu *CTLA4*.

Sprzeczne wyniki badań nad znaczeniem układu odpornościowego w etiopatogenezie schizofrenii po części mogą wynikać z nieuwzględniania zmian epigenetycznych będących efektem oddziaływania czynników środowiskowych, wpływających na ryzyko zachorowania na schizofrenię, jak również modyfikujących jej przebieg. Badania poszukujące zmian w ekspresji genów może w przyszłości pomóc w głębszym zrozumieniu interakcji pomiędzy układem odpornościowym a układem nerwowym wpływającej na rozwoju schizofrenii i jej przebieg oraz nasilenie objawów psychopatologicznych.

Podsumowanie

Udział immunologicznych procesów w patogenezie schizofrenii jest tematem coraz liczniejszych badań w ostatnich latach. W literaturze przedmiotu prezentowanych było wiele badań wskazujących na immunologiczne nieprawidłowości występujące u pacjentów chorujących na schizofrenię. Stwierdzano między innymi: podwyższony poziom autoprzeciwciał specyficznych i niespecyficznych oraz aktywowanych komórek układu odpornościowego w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów chorujących na schizofrenię w porównaniu do osób zdrowych, dysregulację w zakresie sieci cytokinowej, związek schizofrenii z polimorfizmami genów kodujących cytokiny i cząsteczki regulujące poziom aktywacji układu odpornościowego, zwiększone ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub u członków ich rodzin w porównaniu do osób z populacji ogólnej, związek schizofrenii z określonymi haplotypami MHC, a także poprawę w zakresie niektórych objawów chorobowych na skutek leczenia immunomodulującego i immunosupresyjnego. W naszych badaniach pokazaliśmy, że parametry układu odpornościowego mogą służyć jako biomarkery złego rokowania w schizofrenii, m.in. związane są z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego i ze stopniową deterioracją w zakresie funkcjonowania. Warto podkreślić, że rozwój badań epigenetycznych może w przyszłości wyjaśnić stwierdzane niejednoznaczności w wynikach badań immunologicznych w schizofrenii, a także wyodrębnić bardziej homogenne podgrupy

pacjentów, u których dysregulacja w zakresie układu odpornościowego wpływa na rozwój i przebieg choroby.

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

Omówienie pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF, liczba cytowań, indeks Hirscha,

- Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie 41 publikacji, w tym 22 prace oryginalne, 17 prac poglądowych oraz 2 listy do redakcji.
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, poglądowe i listy do redakcji wynosi: 87.978, IF, 951 MNiSW/KBN.
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi 48, indeks Hirscha 4 (*wg Web of Science Core Collection, 23.07.2015*).
- Punktacja cyklu publikacji przedłożona jako rozprawa habilitacyjna, który obejmuje 4 prace oryginalne, 1 pracę poglądową wynosi 14.134 IF, 140 MNiSW/KBN.
- Po wyłączeniu 4 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek stanowi 35 prac, w tym 18 prac oryginalnych, 21 prac poglądowych oraz 2 listy do redakcji, o łącznej punktacji 73.844 IF, 811 MNiSW/KBN.

Omówienie głównych kierunków badawczych nie związanych z tematem cyklu habilitacyjnego

Moje główne kierunki badawcze, poza tematem cyklu habilitacyjnego, dotyczą:

- 1) odchyleń w zakresie parametrów metabolicznych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii
- 2) zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi
- 3) epidemiologicznych i społecznych zagadnień w psychiatrii
- 4) znaczenia stresu i doświadczeń traumatycznych w rozwoju i przebiegu schizofrenii
- 5) wpływu polimorfizmów genów związanych z układem dopaminergicznym, serotoninergicznym i glutaminergicznym na skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu przeciwpsychotycznym u pacjentów chorujących na schizofrenię
- 6) epidemiologii zaburzeń poznawczych i chorób otępiennych w krajach europejskich

Ad 1)

- Błażej Misiak, **Dorota Frydecka**, Łukasz Łaczmański, Ryszard Ślęzak, Andrzej Kiejna.:
Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients

Eur.J.Clin.Pharmacol. 2014 Vol.70 no.12; s.1433-1441

IF: 2.966

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Celem badań było określenie wpływu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (LPPiIG) (olanzapina i risperidon) na wybrane parametry zespołu metabolicznego oraz metabolizmu grup jednowęglowych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Wyniki badania pokazały, że po 12 tygodniach leczenia przeciwpsychotycznego uzyskano istotne statystycznie pogorszenie parametrów metabolicznych, takich jak: BMI oraz stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, trójglicerydów, homocysteiny i folianu. Zmiany stężenia trójglicerydów, folianu i witaminy B12 nie były istotne statystycznie u pacjentów. Relatywny przyrost BMI oraz wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i spadek stężenia witaminy B12 były istotnie bardziej zaznaczone u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu do tych przyjmujących risperidon. Podobnie, relatywne zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych było bardziej zaznaczone u pacjentów leczonych olanzapiną. Analiza regresji liniowej wykazała, że niezależnymi predyktorami przyrostu stężenia Hcy w trakcie leczenia olanzapiną i risperidonem były płeć, BMI oraz parametry metaboliczne w chwili włączenia do badania, takie jak stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, LDL i HDL.

- Błażej Misiak, **Dorota Frydecka**, Ryszard Ślęzak, Patryk Piotrowski, Andrzej Kiejna.: 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 Vol.29 no.3; s.661-670

IF: 2.638

Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Celem pracy było porównanie profilu lipidowego, poziomu glikemii na czczo oraz wybranych parametrów metabolizmu grup jednowęglowych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii oraz osób zdrowych dobranych pod względem płci, wieku oraz BMI. Ponadto celem było zbadanie znaczenia wywiadu rodzinnego w kierunku schizofrenii u krewnych I i II stopnia oraz nadużywania kanabinoli w ciągu życia na profil metaboliczny pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Wyniki badań pokazały, że pacjenci z pierwszym epizodem schizofrenii mieli istotnie niższe stężenie HDL i folianów oraz wyższe stężenie homocysteiny. Pacjenci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku schizofrenii wśród krewnych pierwszego i/lub drugiego stopnia mieli istotnie niższe stężenia HDL i witaminy B12 oraz istotnie wyższe stężenia homocysteiny w porównaniu do pacjentów bez obciążenia rodzinnego schizofrenią. Współistnienie diagnozy nadużywania kanabinoli w ciągu życia wiązało się z wyższym stężeniem homocysteiny oraz niższym stężeniem witaminy B12 i HDL. Wykazano istotną ujemną korelację między stężeniem homocysteiny a okresem

nieleczonej psychozy. Stężenie homocysteiny było istotnie dodatnio skorelowane z nasileniem objawów negatywnych oraz ogólnej psychopatologii, natomiast stężenie folianu było istotnie negatywnie skorelowane z nasileniem objawów ogólnej psychopatologii.

- Błażej Misiak, Andrzej Kiejna, **Dorota Frydecka.**: Higher total cholesterol level is associated with suicidal ideation in first-episode schizophrenia females

Psychiatr.Res. 2015 Vol.226 no.1; s.383-388

IF₂₀₁₄: 2.467

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Celem pracy było zbadanie związku między poziomem cholesterolu a ryzykiem samobójczym u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Niższy poziom cholesterolu obniża neurotransmisję serotonergiczną poprzez redukcję dostępności pre-synaptycznych transporterów oraz post-synaptycznych receptorów serotoniny, a także zmianę ich powinowactwa. Porównano 30 pacjentów relacjonujących myśli samobójcze z 70 pacjentami, którzy nigdy nie mieli myśli samobójczych. Uwzględniając zmienne zakłócające, wykazano, że wyższy poziom cholesterolu związany był z myślami samobójczymi u kobiet z pierwszym epizodem schizofrenii.

- 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

Liczne badania wskazują na istotnie wyższe rozpowszechnienie zespołu metabolicznego u pacjentów chorujących na schizofrenię w porównaniu do osób z populacji ogólnej. W pracy omówiono czynniki genetyczne i środowiskowe odgrywające rolę w etiologii zespołu metabolicznego w schizofrenii z uwzględnieniem cyklu metabolicznego grup jednowęglowych oraz podkreślono znaczenie mechanizmów epigenetycznych, w szczególności nieprawidłowej metylacji DNA.

- Błażej Misiak, Andrzej Kiejna, **Dorota Frydecka.**: Assessment of cigarette smoking status with respect to symptomatic manifestation in first-episode schizophrenia patients

Compr.Psychiat. 2015 Vol.58; s.146-151

IF₂₀₁₄: 2.252

Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Rozpowszechnienie palenia tytoniu w populacji chorych na schizofrenię jest istotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Celem badania było zbadanie związku pomiędzy uzależnieniem od nikotyny a manifestacją kliniczną pierwszego epizodu schizofrenii.

Pacjenci palący papierosy mieli istotnie mniejsze nasilenie objawów negatywnych w porównaniu do niepalących. Podobnie, pacjenci z ciężkim uzależnieniem od nikotyny mieli istotnie mniejsze nasilenie objawów negatywnych i depresyjnych oraz późniejszy wiek zachorowania w porównaniu do niepalących. Po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających (płeć, wiek, okres nieleczonej psychozy i parametry leczenia przeciwpsychotycznego w chwili włączenia do badania), pacjenci uzależnieniem od nikotyny lekkiego i ciężkiego stopnia oraz niepalący różnili się istotnie pod względem nasilenia objawów negatywnych, depresyjnych oraz wieku zachorowania

Ad 2)

- **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

Celem badania było porównanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów chorujących na schizofrenię i zaburzenie afektywne dwubiegunowe. W badaniu zastosowano baterię testów mierzących pamięć roboczą: Powtarzanie Cyfr (ang. *Digit Span Forward*), Powtarzanie Cyfr Wspak (ang. *Digit Span Backward*), Test N-back, Test Ciągłego Wykonywania (ang. *Continuous Performance Task*): wersja z krótkim i długim opóźnieniem (ang. *short- and long-delay*). Wykazano, że mniej wymagające testy nie różnicują osób chorych i osób zdrowych, natomiast testy bardziej wymagające różnicują dwie grupy, tzn. osoby z doświadczeniami psychotycznymi (pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii i z rozpoznaniem zaburzenia afektywnego biegunowego z objawami psychotycznymi) oraz osoby bez doświadczeń psychotycznych (pacjenci z rozpoznaniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego bez objawów psychotycznych). Zaobserwowano również związek między gorszym wykonaniem testów poznawczych z nasileniem objawów depresyjnych u pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz z objawami negatywnymi u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, jak również z niższymi dawkami stosowanych leków przeciwpsychotycznych w przypadku bardziej wymagających testów pamięci roboczej. Badanie pokazało, że zaburzenia funkcji poznawczych w zakresie pamięci roboczej związane są z występowaniem objawów psychotycznych, a nie charakteryzują kategorii diagnostycznych samych w sobie.

- Moustafa AA, Kéri S, Somlai Z, Balsdon T, **Frydecka D**, Misiak B, White C. Drift diffusion model of reward and punishment learning in schizophrenia: Modeling and experimental data

Behav Brain Res. 2015 May 22;291:147-154.

IF₂₀₁₄: 3.028 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Celem badania była ocena uczenia się na podstawie nagród (ang. *reward*) i kar (ang. *punishment*) z wykorzystaniem testu Uczenia się Probabilistycznej Klasyfikacji (ang. *Probabilistic Classification Learning Task*) u pacjentów chorujących na schizofrenię. Dane analizowane były z wykorzystaniem modelu DDM (ang. *Drift Diffusion Model*), który umożliwia ocenę różnych elementów procesu podejmowania decyzji. Badanie pokazało, że osoby chorujące na schizofrenię w porównaniu do osób z grupy kontrolnej charakteryzują się dłuższym czasem kodowania informacji i/lub czasem wykonania zadania, większą ostrożnością (większa dokładność odpowiedzi kosztem dłuższego czasu reakcji) oraz słabszym uczeniem się klasyfikacji na podstawie negatywnych wzmocnień (kar) przy prawidłowym uczeniu się klasyfikacji na podstawie pozytywnych wzmocnień (nagród).

- Ahmed A. Moustafa, Doaa H. Hewedi, Abeer M. Eissa, **Dorota Frydecka**, Błażej Misiak.: Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders - focus on cognition

Front.Behav.Neurosci. 2014 Vol.8; art.343 [10 s.]

IF: 3.270 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

Celem pracy było omówienie znaczenia homocysteiny w etiopatogenezie schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych. Opisano mechanizmy łączące homocysteinę z procesami biologicznymi skutkującymi objawami omawianych zaburzeń psychicznych. Homocysteina wchodzi w interakcję z receptorami N-metylo-D-asparaginowymi (NMDA), nasila stres oksydacyjny, inicjuje apoptozę, wywołuje dysfunkcje mitochondrialne i prowadzi do uszkodzenia naczyń. Podwyższony poziom homocysteiny może wpływać na pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych, obserwowanych w schizofrenii i zaburzeniach afektywnych. Suplementacja witamin z grupy B i kwasu foliowego obniża poziom homocysteiny, dzięki czemu może mieć wpływ na dysfunkcje poznawcze i objawy negatywne schizofrenii.

Ad 3)

- Andrzej Kiejna, Błażej Misiak, Marta Zagdańska, Jarosław Drapała, Patryk Piotrowski, Dorota Szcześniak, Sylwia Chłodzińska-Kiejna, Magdalena Ciałkowska-Kuźmińska,

Dorota Frydecka.: Money matters: does the reimbursement policy for second-generation antipsychotics influence the number of recorded schizophrenia patients and the burden of stigmatization?

Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol. 2014 Vol.49 no.4; s.531-539

IF: 2.575 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji przez lata były refundowane jedynie w leczeniu schizofrenii, z wykluczeniem innych zaburzeń psychotycznych. Celem badania było zbadanie wpływu ustawy o refundacji leczenia lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji na częstość rozpoznawania schizofrenii w stosunku do innych zaburzeń psychotycznych w poradniach zdrowia psychicznego w Polsce. Analiza roczników statystycznych publikowanych przez Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w latach 1989-2009, rejestrujących liczbę pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi leczonych w Polsce, wykazała istotny wzrost liczby pacjentów leczonych po raz pierwszy z powodu schizofrenii w poradniach zdrowia psychicznego po wprowadzeniu ustawy refundującej jej leczenie. Omówiono psychologiczne i społeczne konsekwencje opisanego zjawiska, ze szczególnym naciskiem na zjawiska stygmatyzacji związanej z diagnozą schizofrenii.

- Andrzej Kiejna, Patryk Piotrowski, Błażej Misiak, Tomasz Adamowski, A Schubert, I Skrzekowska-Baran, **Dorota Frydecka**. Predictors of vocational status in schizophrenia patients - Results from the Polish nationwide survey.

Int J Soc Psychiatry. 2015 DOI: 10.1177/0020764015577841

IF₂₀₁₄: 1.098 Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Aktywność zawodowa jest jednym z istotnych elementów wpływających na jakość funkcjonowania u pacjentów chorujących na schizofrenię. Celem pracy było zbadanie czynników demograficznych i klinicznych będących predyktorami aktywności zawodowej u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Zbadano 1010 pacjentów leczonych w publicznych poradniach zdrowia psychicznego z większości dużych miast w Polsce. Osoby bezrobotne w porównaniu do osób aktywnych zawodowo miały niższy poziom wykształcenia, zamieszkiwały obszar Polski o niższych dochodach (ang. *lower-income*), częściej chorowały na cukrzycę i nadciśnienie, częściej były otyłe, częściej miały pierwszą hospitalizację psychiatryczną w oddziale stacjonarnym a nie na oddziale dziennym, częściej były hospitalizowane psychiatrycznie. Analiza z wykorzystaniem wyników regresji logistycznej wykazała, że predykatorem braku zatrudnienia była otyłość, niższy poziom wykształcenia oraz większa ilość hospitalizacji stacjonarnych.

Ad 4)

- Błażej Misiak*, **Dorota Frydecka***, Marcin Zawadzki, Maja Krefft, Andrzej Kiejna.: Refining and integrating schizophrenia pathophysiology - relevance of the allostatic load concept

* equal contribution

Neurosci.Biobehav.Rev. 2014 Vol.45; s.183-201

IF: 8.802 Pkt. MNiSW/KBN: 45.000

Praca opisuje znaczenie wskaźnika obciążenia allostatycznego (ang. *allostatic load*, AL), będącego miarą wieloukładowych zaburzeń czynności fizjologicznych w odpowiedzi na skumulowane w ciągu życia konsekwencje stresu, w etiopatogenezie i przebiegu schizofrenii a także somatycznych chorób z nią współwystępujących.

- Błażej Misiak, Andrzej Kiejna, **Dorota Frydecka.**: The history of childhood trauma is associated with lipid disturbances and blood pressure in adult first-episode schizophrenia patients

Gen.Hosp.Psychiatr. 2015 Vol.37 no.4; s.365-367

IF₂₀₁₄: 2.606 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000

Celem badania była analiza wpływu traumatycznych doświadczeń życiowych w dzieciństwie na parametry związane ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii. Traumatyczne doświadczenia życiowe w dzieciństwie związane były z wyższym poziomem LDL, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, takich jak wiek, wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) czy dawki leków przeciwpsychotycznych. Wykazano związek określonych rodzajów traumatycznych doświadczeń życiowych w dzieciństwie z poziomem LDL, HDL, ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym oraz liczbą kryteriów zespołu metabolicznego.

- Misiak B, Szmid E, Karpiński P, Loska O, Sasiadek MM, **Frydecka D.** Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma

Epigenomics 2015 Jul 27:1-11. doi:10.2217/epi.15.68

IF₂₀₁₄: 4.649 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Celem badania była analiza poziomu metylacji sekwencji repetytywnych DNA (LINE-1 oraz BAGE) u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii i u osób zdrowych. Pacjenci z traumatycznymi doświadczeniami z dzieciństwa mieli istotnie niższy poziom metylacji

LINE-1 w porównaniu do pacjentów bez doświadczeń traumatycznych z dzieciństwa i do osób zdrowych. Wynik na podskali nadużywania emocjonalnego i całkowity wynik skali traumy związany był z mniejszym stopniem metylacji LINE-1 u pacjentów ze schizofrenią, podczas gdy całkowity wynik skali traumy związany był z mniejszym stopniem metylacji u osób zdrowych. Trudne doświadczenia życiowe z okresu dzieciństwa związane są z globalną hipometylacją u dorosłych pacjentów z pierwszym epizodem psychozy.

Ad 5)

- Piotr Tybura, Beata Trzeźniowska-Drukała, Przemysław Bieńkowski, Aleksander Beszłej, **Dorota Frydecka**, Paweł Mierzejewski, Agnieszka Samochowiec, Anna Grzywacz, Jerzy Samochowiec.: Pharmacogenetics of adverse events in schizophrenia treatment: comparison study of ziprasidone, olanzapine and perazine
Psychiatr.Res. 2014 Vol.219 no.2; s.261-267

IF: 2.467 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

Celem pracy była ocena znaczenia polimorfizmów genów związanych z układem dopaminergicznym, serotonergicznym i glutaminergicznym (*DRD2*, *DAT1*, *COMT*, *MAOA*, *SERT*, *5HT2A*) z działaniami niepożądanymi leków przeciwpsychotycznych (wzrost masy ciała, objawy pozapiramidowe) stosowanych w monoterapii (olanzapina, perazyna, ziprasidon) u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Żadne z badanych miejsc polimorficznych nie było związane z obserwowanymi w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego objawami niepożądanymi.

- Piotr Tybura, Agnieszka Samochowiec, Aleksander Beszłej, Anna Grzywacz, Monika Mak, Dorota Frydecka, Przemysław Bieńkowski, Paweł Mierzejewski, Andrzej Potemkowski, Jerzy Samochowiec.: Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients
Pharmacol.Rep. 2012 Vol.64 no.3; s.528-535

IF: 1.965 Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego (olanzapina, perazyna, ziprasidon) u pacjentów chorujących na schizofrenię po 2 i 12 tygodniach terapii, w zależności od następujących polimorfizmów genetycznych: *DRD2* (rs1799732 oraz rs71653615), *DRD2/ANKK1 Taq IA* (rs1800497), *DAT1* (40bp VNTR), *COMT* (rs4680) oraz *MAOA* (30bp VNTR w promotorze). Nie było różnic w skuteczności wybranych leków ani nie zaobserwowano interakcji pomiędzy efektywnością leczenia a wybranymi miejscami polimorficznymi.

Ad 6)

- 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**

Celem pracy była ocena silnych i słabych stron badań epidemiologicznych w zakresie chorób otępiennych w krajach Europy ze szczególnym uwzględnieniem badań przeprowadzonych po publikacji wyników EURODEM (ang. *European Studies of Dementia*). Uwzględniono 26 badań opublikowanych w latach 2000-2012, w większości przeprowadzonych w Hiszpanii i we Włoszech. Większość badań jest dwuetapowa z przesiewową fazą wstępną oraz fazą potwierdzającą rozpoznanie otępienia. Największa różnorodność dotyczy wykorzystywanych testów neuropsychologicznych, co wpływa na publikowane wskaźniki rozpowszechnienia zaburzeń otępiennych. Podkreślono potrzebę przeprowadzenia populacyjnych badań epidemiologicznych w krajach, które do tej pory nie opublikowały wskaźników rozpowszechnienia zaburzeń otępiennych.

- Andrzej Kiejna*, **Dorota Frydecka***, Tomasz Adamowski, H. Bickel, E. Reynish, M. Prince, B. Caracciolo, L. Fratiglioni, J. Georges.: Epidemiological studies of cognitive impairment and dementia across Eastern and Middle European countries (Epidemiology of Dementia in Eastern and Middle European Countries)

* equal contribution

Int.J.Geriatr.Psychiatr. 2011 Vol.26 no.2; s.111-117

IF: 2.419 **Pkt. MNiSW/KBN: 32.000**

Celem pracy była analiza badań z zakresu epidemiologii zaburzeń funkcji poznawczych i chorób otępiennych przeprowadzonych w krajach Europy Środkowej i Wschodniej. Badania te charakteryzowały się dużą różnorodnością metodologiczną, utrudniającą przeprowadzenie meta-analizy rozpowszechnienia zaburzeń funkcji poznawczych i chorób otępiennych w tej części Europy.

- Matthew A. Lambert, Horst Bickel, Martin Prince, Laura Fratiglioni, Eva Von Strauss, **Dorota Frydecka**, Andrzej Kiejna, Jean Georges, Emma L. Reynish.: Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence

Eur.J.Neurol. 2014 Vol.21 no.4; s.563-569

IF: 4.055 **Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

Celem pracy była analiza badań z zakresu epidemiologii zaburzeń otępiennych o wczesnym początku (ang. *early onset dementia*, EOD). Badania te charakteryzowały się dużą różnorodnością metodologiczną, utrudniającą porównanie częstości występowania zaburzeń otępiennych o wczesnym początku przeprowadzonych w różnych krajach. Badania wskazują na rozpowszechnienie zaburzeń otępiennych o wczesnym początku na 38 do 260 na 100 tys. dla grupy wiekowej 30-64 lat oraz 420 osób na 100 tys. dla grupy wiekowej 55-64 lat. Zaproponowano standaryzację metodologii prowadzonych badań epidemiologicznych umożliwiającą porównania rozpowszechnienia chorób otępiennych o wczesnym początku.

Jestem również autorem rozdziałów w monografiach i podręcznikach:

- **Dorota Frydecka.**: *Bordeline personality disorder from a biological and psychosocial perspective - brain or mind?* W: *Biopsychosocial aspects of health and disease. Vol.1* ; eds Konrad Janowski, Stanisława Steuden; Lublin : Centrum Psychoedukacji i Pomocy Psychologicznej, 2009; s.24-29 ISBN 978-83-62493-00-5
Dorota Frydecka, Mirosław Chybicki.: *Process of adaptation to the illness in patients with renal failure* W: *Biopsychosocial aspects of health and disease. Vol.1* ; eds Konrad Janowski, Stanisława Steuden; Lublin : Centrum Psychoedukacji i Pomocy Psychologicznej, 2009; s.133-138 ISBN 978-83-62493-00-5
- **Dorota Frydecka**, Mirosław Chybicki.: *Doctor-patient communication - does it take two to tango?* W: *Biopsychosocial aspects of health and disease. Vol.2* ; eds Konrad Janowski, Stanisława Steuden; Lublin : Centrum Psychoedukacji i Pomocy Psychologicznej, 2009; s.191-196 ISBN 978-83-62493-01-2
- Ahmed A. Moustafa, Doaa H. Hewedi, Abeer M. Eissa, **Dorota Frydecka**, Błażej Misiak.: *Homocysteine levels in neurological disorders* W: *Diet and exercise in cognitive function and neurological diseases* ; ed. by Tahira Farooqui, Akhlaq A. Farooqui; New Jersey : Wiley-Blackwell, 2015; s.73-81 ISBN 978-1-118-84055-9
- Tomasz Adamowski, **Dorota Frydecka**, Andrzej Kiejna.: *Nauczanie oparte na rozwiązywaniu problemów* W: *Psychiatria : wybrane zagadnienia* ; pod red. Andrzeja Kiejny, Krzysztofa Małyszczaka, Joanny Mazurek; Wrocław : Akad. Med., 2006; s.9-15

- **Dorota Frydecka.**: Nierówności społeczne a choroby psychiczne W:Oblicza nierówności społecznych : studia interdyscyplinarne ; red. Jarosław Klebaniuk; Warszawa : Eneteia Wydawnictwo Psychologii i Kultury, 2007; s.533-547 ISBN 978-83-85713-83-8
- **Dorota Frydecka.**: Interaktywny model rozwoju depresji W:Zespoły lękowo-depresyjne : patogeneza, obraz kliniczny i leczenie ; pod red. Krzysztofa Małyszczaka i Tomasza Pawłowskiego; Wrocław : Akad. Med., 2007; s.77-93 ISBN 978-83-7055-464-4
- Tomasz Adamowski, **Dorota Frydecka**, Andrzej Kiejna.: Nauczanie oparte na rozwiązywaniu problemów W:Psychiatria : podręcznik akademicki ; pod red. Andrzeja Kiejny i Krzysztofa Małyszczaka; Wrocław : Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, 2009; s.390-400 ISBN 978-83-7055-450-7
- **Dorota Frydecka**, Aleksander Beszłej, Monika Szewczuk-Bogusławska, Marcin Szechiński, Piotr Baranowski, Andrzej Kiejna.: Czy schizofrenia jest zaburzeniem o podłożu autoimmunologicznym? W:Człowiek chory - aspekty biopsychospołeczne. T.3 ; red. nauk. Konrad Janowski, Katarzyna Grzesiuk; Lublin : Wydawnictwo Drukarnia BEST PRINT s.c., 2009; s.404-421 ISBN 978-83-60702-70-3
- Mirosław Chywicki, **Dorota Frydecka.**: Kultura komunikacyjna w zespole medycznym W:Życie godnie do końca. T.2: Etyczne, psychologiczne i duchowe aspekty kresu życia ; pod red. Dominika Krzyżanowskiego, Andrzeja M. Fala, Andrzeja Steciwko, Lucyny Sochockiej; Opole : Wydaw. WCM, 2010; s.86-92 ISBN 978-83-924678-6-1; wyd.2 popr. ISBN 978-83-924678-8-5
- **Dorota Frydecka**, Krzysztof Małyszczak.: Badanie neurofizjologiczne w psychiatrii W:Psychiatria - co nowego? ; red. Joanna Rymaszewska; Wrocław : Cornetis, 2011; s.75-90 (Nowości z Psychiatrii) ISBN 978-83-61415-18-3

Jestem autorem monografii:

- **Dorota Frydecka**, Jacek Santorski.: „*Redukcja stresu w życiu osób z cukrzycą: podręcznik dla lekarza diabetologa*”, Warszawa : Novo Nordisk, 2006; 70 s.

A. Referaty na zjazdach

Brałam aktywny udział w 38 konferencjach międzynarodowych i międzynarodowych spotkaniach naukowych (7 referatów, 31 prezentacji plakatowych) oraz w 11 konferencjach krajowych (5 referatów, 6 prezentacji plakatowych).

Ponadto pełniłam prestiżową funkcję przewodniczącego sesji naukowej w trakcie dwóch konferencji międzynarodowych:

- przewodniczenie sesji *“Epidemiology and Public Health”*, w ramach konferencji *World Congress of the World Federation for Mental Health with the cooperation of the Society of Preventive Psychiatry and the Hellenic Psychiatric Association*, Ateny, Grecja, 02-06.09.2009
- przewodniczenie sesji *“Recent Updates on Genetics in Psychiatry”*, w ramach konferencji *19th European Congress of Psychiatry*, Wiedeń, Austria, 12-15.03.2011

Byłam kilkakrotnie zapraszana do wygłoszenia referatów z tematyki znaczenia układu odpornościowego w rozwoju i przebiegu schizofrenii na spotkaniach naukowych i konferencjach krajowych oraz międzynarodowych (najważniejsze podano poniżej):

- **Dorota Frydecka** *“Immune basis of schizophrenia”*, *Integrating Cooperation Research Across Europe (INCORE)*, Tampere University and University Hospital, Tampere, Finlandia, 07.05.2008
- **Dorota Frydecka** „*Polimorfizm genów kodujących cząsteczki regulujące aktywację odpowiedzi immunologicznej u pacjentów chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*”, ustna prezentacja w ramach Sesji Młodych Badaczy na konferencji *„Zachodniopomorskie Dni Psychiatryczne. Oczekiwania a możliwości psychiatrii”*, Międzyzdroje, 19-20.06.2009
- **Dorota Frydecka** *“Czy schizofrenia jest zaburzeniem autoimmunologicznym?”* – ustna prezentacja w ramach konferencji *„Psychologia w Medycynie, Medycyna w Psychologii”*, Katolicki Uniwersytet Lubelski, Lublin, 25-27.09.2009
- **Dorota Frydecka** *“Immune dysregulation in schizophrenia”*, *Supporting the Engagement of Females in Academic Careers, Integrating Cooperation Research Across Europe (INCORE)*, Laboratoire d'Éthologie et Cognition Comparées, BSL, Université Paris Ouest Nanterre la Défense, Paryż, Francja, 01.07.2009
- **Dorota Frydecka**, Andrzej Kiejna, Aleksander Beszlej, Monika Szewczuk-Bogusławska, Marcin Szechiński, Lidia Karabon, Edyta Pawlak. *“CD28 gene polymorphisms with respect to schizophrenia subtypes”*, *World Congress of the World Federation for Mental Health with the cooperation of the Society of Preventive Psychiatry and the Hellenic Psychiatric Association*, Ateny, Grecja, 2-6.09.2009

- **Dorota Frydecka** „*Geny związane z immunologiczną koncepcją schizofrenii*”, XLIII Zjazd Psychiatrów Polskich, "Świat współczesny a psychiatria". Poznań, 25.06.2010
- **Dorota Frydecka** „*Immune system dysregulation in schizophrenia*” na konferencji *BIT 3rd Annual World Congress of Neuro-Talk “Opening the Black Box of Nervous System”*, Pekin, Chiny 18-20.05.2012
- **Dorota Frydecka**, Aleksander Beszlej, Lidia Karabon, Edyta Pawlak-Adamska, Anna Partyka, Andrzej Kiejna: „*Neuropsychimmunologia schizofrenii – związek IL-1 ze schizofrenią*”, XLIV Zjazd Psychiatrów Polskich, Lublin, 27-29.06.2013

B. Kierowanie lub udział w projektach badawczych

1. Projekty krajowe (jako kierownik projektu)

- 2006-2008, grant promotorski „*Polimorfizm genów CTLA-4 i CD28 u pacjentów chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*”, grant przyznany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowe Centrum Nauki (NCN), nr KBN N402 074 31/2270
- 2008-2010, grant własny, „*Polimorfizm genu CTLA-4 u pacjentów chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*”, grant przyznany przez Akademię Medyczną we Wrocławiu, kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr 1762
- 2009-2011, grant własny, „*Polimorfizm genów kodujących IL-2, IL-6, IFN-gamma oraz TGF-beta u pacjentów chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*”, grant przyznany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowe Centrum Nauki (NCN), kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr KBN N N402 465237
- 2011-2015, grant własny młodych naukowców, „*Polimorfizm genów DISC-1, PDE-4 oraz TNF-alfa i beta (LTA) u pacjentów chorujących na schizofrenię z uwzględnieniem funkcji poznawczych*”, grant przyznany przez Akademię Medyczną we Wrocławiu, kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr 37/Pbmn
- 2011-2015, grant własny, „*Polimorfizm genów kodujących NRG-1, DISC-1 oraz kompleksu genów IL-1 u pacjentów chorujących na schizofrenię i u osób zdrowych*”, grant przyznany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowe Centrum Nauki (NCN), kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr N N402 467540
- 2014-2018, grant własny, „*Sonata*”, „*Znaczenie instrukcji w uczeniu się na podstawie wzmocnień w schizofrenii: badanie wykorzystujące dane genetyczne, behawioralne oraz*

modele matematyczne i sztuczne sieci neuronowe”, grant przyznany przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr 2013/11/D/HS6/04619

- 2015-2016, grant własny „*Inter*”, „*Znaczenie instrukcji w uczeniu się na podstawie wzmocnień w zaburzeniach psychiatrycznych (schizofrenii, zaburzeniach schizoafektywnych oraz zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych): badanie wykorzystujące dane genetyczne, behawioralne oraz modele matematyczne i sztuczne sieci neuronowe*”, grant przyznany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej (FNP), kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr 34/UD/SKILLS/2015

2. Projekty krajowe (jako wykonawca projektu)

- 2009-2010, “*Interferon-gamma (INF-gamma) w patogenezie zespołu przewlekłego zmęczenia w stwardnieniu rozsianym i jego związek z zaburzeniami poznawczymi*”, Akademia Medyczna we Wrocławiu, kierownik grantu prof. dr hab. Bilińska, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, nr 1930
- 2010-2013, “*Poszukiwanie związku schizofrenii z genami kodującymi receptory KIR i ich ligandy (HLA)*”, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowe Centrum Nauki (NCN), kierownik grantu: dr Andrzej Wiśniewski, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, nr N N402 455238
- 2011-2015, “*Wpływ polimorfizmów genów kodujących transporter serotoniny, hydroksylazę tryptofanu 2 oraz receptor serotoniny 5-HT1A na nasilenie objawów depresyjnych w trakcie leczenia interferonem alfa i rybawiryną pacjentów z przewlekłym WZW C*”, grant przyznany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW), obecnie Narodowe Centrum Nauki (NCN), kierownik grantu dr hab. Tomasz Pawłowski, Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, nr N N402 586140

3. Projekty międzynarodowe (jako krajowy koordynator)

- 2013-2014, międzynarodowy projekt obejmującym 33 kraje europejskie “*Brain Drain*” realizowany przez *European Federation of Psychiatric Trainees (EFPT) Research Group*

4. Projekty międzynarodowe (jako wykonawca)

- 2006-2008, grant EU w obszarze Zdrowie Publiczne (ang. *Public Health*), “*European Collaboration on Dementia (EuroCoDe)*”, *Work Package 7 (WP7)*, “*Prevalence of Dementia in Central and Eastern Europe*”, nr 2005108

5. Projekty związane z komercjalizacją badań we współpracy z przedsiębiorcami

- 06.02.2013-24.09.2013, „*Artificial Intelligence in Medicine*”, w ramach „*Kumulacja Kompetencji – stażowy program angażowania pracowników naukowych w rozwój branż nano-, bio-, energia*”, współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, poddziałanie 8.2.1 “Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw” Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, w ramach umowy dofinansowania Wrocławskiego Centrum Badań EIT+
- 01.10.2013-30.09.2014, „*Mozart*”, Miejski Program Wsparcia Partnerstwa Szkolnictwa Wyższego i Nauki oraz Sektora Aktywności Gospodarczej uchwalony przez Radę Miejską Wrocławia, współpraca z przedsiębiorstwem Infermedica Sp. z o.o. w tworzeniu oprogramowania i bazy danych systemów ekspertowych do diagnostyki medycznej opartej o metody sztucznej inteligencji
- 01.04.2014-30.09.2014, projekt “*Laboratorium Biznesu*”, realizowany w ramach programu stażowego, współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach poddziałania 8.2.1 “Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw” Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

6. Współpraca międzynarodowa:

- 04.03.2008 – 04.04.2008, udział w projekcie badawczym “*Artificial neural network modeling of reinforcement learning based on fMRI data*”, Charite, Medical University of Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin Niemcy - wyjazd finansowany przez Bernstein Center for Computational Neuroscience, Humboldt University, Berlin, Niemcy
- 05.10.2009-15.10.2009, wyjazd naukowy w ramach “*Program for Imaging & Cognitive Sciences (PICS)*”, Departments of Radiology, Neuroscience, and Psychology, Columbia University, Nowy Jork, USA
- 2012-2014, udział w programie “*Mentoring*” finansowanym przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej (FNP) na rozwój współpracy z prof. Andreas Heinz from Charite Medical University of Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, Niemcy

C. Nagrody i wyróżnienia

- 2000r., Srebrna Odznaka Honorowa „*Academia Medica Wratislaviensis*” przyznana przez *Senat Akademii Medycznej we Wrocławiu*
- 2004r., Odznaka „*Wzorowy Student*”, przyznana przez *Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu*
- 2004r., dyplom lekarza medycyny z wyróżnieniem za osiągnięcia naukowe, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wydział Lekarski
- 2006-2007r., Stypendium Ministra Edukacji Narodowej, Uniwersytet Wrocławski, Wydział Nauk Historycznych i Pedagogicznych, Kierunek Psychologia
- 2006r., *Core Maudsley Forum Award*, Institute of Psychiatry King's College London, Londyn, Wielka Brytania
- 2007r., nagroda Prof. Sartoriusa za najlepszą poster i prezentację „*Uncertainty Avoidance – Conceptualization of Culture*”, w ramach 6th Charite Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin Summerschool, Charite Medical University of Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, Niemcy
- 2007r., *Advanced Maudsley Forum Award*, Institute of Psychiatry, King's College London, Londyn, Wielka Brytania
- 2007r., dyplom magistra psychologii z wyróżnieniem za osiągnięcia naukowe, Uniwersytet Wrocławski, Wydział Nauk Historycznych i Pedagogicznych, Kierunek Psychologia
- 2009r., *Stypendium Funduszu im. E. Niedźwirskiego*, Akademia Medyczna we Wrocławiu na prezentację posteru „*CTLA-4 and CD28 gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia and its symptomatology in Polish Lower Silesia population*” w ramach konferencji naukowej American Psychiatric Association Institute on Psychiatric Services, Nowy Jork, USA oraz na pobyt szkoleniowy w Program for Imaging & Cognitive Sciences (PICS) of Departments of Radiology, Neuroscience, and Psychology, Columbia University, New York, USA
- 2010r., Stypendium konferencyjne *Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (FNP)* przyznane przez *Towarzystwo Naukowe Warszawskie (TNW)* w ramach programu Stypendia Konferencyjne dla Młodych Pracowników Naukowych na udział w konferencji *163rd Annual Meeting of American Psychiatric Association (APA)*, Nowy Orelan, USA

- 2010r., Stypendium Konferencyjne *Niemieckiego Towarzystwa Psychiatrii, Psychoterapii i Psychosomatyki*, DGPPN, Berlin, Niemcy
- 2010r., nagroda *Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego* dla Młodych Psychiatrów za całokształt dotychczasowej pracy naukowej „*European Psychiatric Association Young Psychiatrists Scholarship Programme Award*” – wręczenie nagrody w trakcie ceremonii otwarcia kongresu *18th European Congress of Psychiatry*, Monachium, Niemcy
- 2010r., stypendium przyznane przez *American Psychiatric Institute for Research and Education (APIRE)* Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na udział w kursie: *Research Colloquium for Junior Investigators: “Neuroscience from Molecular Biology and Genetics to Neuroimaging”*, Nowy Orlean, Stany Zjednoczone
- 2010r., Travel Award przyznane przez Scientific Programme Committee (SPC) 23-ego kongresu *European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)* za pracę pt. *“Activation of the immune system with respect to cognitive functioning in schizophrenia”* Amsterdam, Holandia
- 2011r. Stypendium naukowe w ramach Program dla Młodych Naukowców w ramach projektu „*Program rozwoju Akademii Medycznej we Wrocławiu*” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Program Operacyjny Kapitał Ludzki, w ramach Priorytetu IV Szkolnictwo Wyższe i Nauka, w ramach działania 4.1 Wzmocnienie i rozwój potencjału dydaktycznego Uczelni oraz zwiększenie liczby absolwentów kierunków o kluczowym znaczeniu dla gospodarki opartej na wiedzy, w ramach poddziałania 4.1.1 Wzmocnienie potencjału dydaktycznego Uczelni.
- 2014r., Travel Award przyznane przez komitet naukowy *European Psychiatric Association (EPA)* za pracę pt. *“NRG1 and DISC1 gene polymorphisms with respect to cognitive endophenotype in schizophrenia”*, Monachium, Niemcy
- 2014r., Travel Grant przyznany przez *European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Research and Scholarship Foundation* na udział w kursie *“ECNP School of Neuropsychopharmacology”*, Oksford, Wielka Brytania
- 2014r., Stypendium *“Lundbeck Institute”* na udział w kursie *“Cognition in Mental Disorders”*, Kopenhaga, Dania
- 2014r., finalistka konkursu *“Impuls”* promującego badania aplikacyjne oraz rozwój umiejętności z zakresu komercjalizacji wyników prac badawczo-rozwojowych, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (FNP)

- 2015r., 3cie miejsce w programie popularyzatorskim "Inter", prezentacja interdyscyplinarnego projektu „*Życie (i zdrowie psychiczne) jako sztuka podejmowania decyzji*” Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (FNP)
- 2015r., nagroda zespołowa Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za cykl publikacji na temat epidemiologicznych i biologicznych aspektów chorób otępiennych

D. Udział w komitetach redakcyjnych czasopism

Jestem członkiem komitetu redakcyjnego następujących czasopism:

- od 2014r.-do tej pory, *Frontiers in Behavioral Neuroscience Journal* (IF 4.2), *Frontiers Research Topic "Cognitive Function in Schizophrenia: Genetic, Psychopharmacological, Computational, Neural, and Behavioral Studies"* w funkcji Guest Editor
- od 2014r.-do tej pory, *PeerJ Journal*, w funkcji Editorial Board Member
- od 2014r.-do tej pory, *Frontiers in Psychiatry, Frontiers Research Topic "Endophenotypes for schizophrenia and mood disorders: implications from genetic, biochemical, cognitive, behavioral and neuroimaging studies"*, w funkcji Guest Editor

E. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw:

- od 2006r.-do tej pory, *Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego* (PTP)
- od 2010r. -do tej pory, *European Psychiatric Association* (EPA)
- od 2010r.-do tej pory, *Akademia Młodych Uczonych i Artystów* (AMUiA), Wrocławskie Centrum Akademickie (WCA)
- od 2010r.-do tej pory, członek zarządu *Young Psychiatrists' Network* (YPN)
- od 2014r.-do tej pory, członek zarządu *Task Force on Research* w ramach *Early Career Psychiatrist Council* (ECPC) należącego do *European Psychiatric Association* (EPA)

F. Recenzowanie prac

- Recenzuję publikacje w następujących czasopismach:
 - *Neuroepidemiology Journal* (1 publikacja), *Polish Journal of Applied Psychology* (1 publikacja), *Psychiatria Danubina* (3 publikacje), *Schizophrenia Research* (1 publikacja), *Psychology-Etology-Genetics* (1 publikacja), *Meta-Gene* (1 publikacja), *Plos One* (2 publikacje), *Psychopharmacology* (1 publikacja), *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (1 publikacja), *Immunobiology* (1

publikacja), *Experimental and Therapeutic Medicine* (1 publikacja), *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (1 publikacja), *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (1 publikacja).

- Recenzowałam streszczenia wysłane na konferencje:
 - „*Psychologia w Medycynie, Medycyna w Psychologii*”, Lublin, 2009
 - „*4th Young Psychiatrists Network Meeting. Psychiatry – coin with many sides*”, Wrocław, 2011
- Od 2011r.-do tej pory jestem recenzentem w następujących programach:
 - „*Studencki Program Stypendialny*” dla doktorantów realizowany przez Departament Edukacji Urzędu Miejskiego Wrocławia,
 - „*Visiting Professors*” w ramach funduszu „*Scientiae Wratislavienses*” ustanowionego przez Prezydenta Wrocławia dla Wrocławskiego Centrum Akademickiego (WCA)
 - „*Mozart*” - Miejski Program Wsparcia Partnerstwa Szkolnictwa Wyższego i Nauki oraz Sektora Aktywności Gospodarczej uchwalony przez Radę Miejską Wrocławia.

G. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

- Od 2004r.-do tej pory, prowadzę warsztaty, wykłady i seminaria w ramach ośrodka superwizji i szkoleń *Laboratorium Psychologii Zdrowia* dla lekarzy różnych specjalności m.in. dla lekarzy diabetologów, lekarzy chorób zakaźnych, pulmonologów, neurologów, nefrologów.
- Od 2005r. prowadzę zajęcia z przedmiotu „*Psychiatria*” dla studentów V i IV roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz zajęcia ze studentami anglojęzycznymi (English Division, Erasmus).
- 2006r., wydana została monografia popularnonaukowa, której jestem współautorem: **Dorota Frydecka**, Jacek Santorski.: *Redukcja stresu w życiu osób z cukrzycą : wybór metod*, Warszawa : Novo Nordisk, 2006; 28 s. ISBN 83-921501-2-0
- 2009-2013r. prowadziłam zajęcia z przedmiotu „*Psychopatologia-aspekt medyczny*” dla studentów psychologii, Uniwersytet Wrocławski, Wydział Nauk Historycznych i Pedagogicznych, Kierunek: Psychologia
- 2009r., jestem współautorem rozdziału do podręcznika psychiatrii dla studentów medycyny: Tomasz Adamowski, **Dorota Frydecka**, Andrzej Kiejna.: *Nauczanie oparte*

na rozwiązywaniu problemów W:Psychiatria : podręcznik akademicki ; pod red. Andrzeja Kiejny i Krzysztofa Małyszczaka; Wrocław : Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, 2009; s.390-400 ISBN 978-83-7055-450-7

- W 2010r. prowadziłam warsztat “*Artificial Neural Network modeling of Probabilistic Reversal Task*” w ramach konferencji *9th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience*, Berlin, Niemcy
- W 2012r. prowadziłam wykład pt. „*Badania neuroobrazowe w diagnozie psychiatrycznej*” w ramach *Kursu Wprowadzającego „Podstawy Psychiatrii”* dla lekarzy specjalizujących się w psychiatrii
- 2012r., tygodniowy wyjazd w ramach *Erasmus Individual Teaching Programme for Teaching Staff Mobility*, w celu prowadzenia zajęć dla doktorantów na temat “*Artificial neural network modeling of cognitive functioning over lifespan*”, Charite Medical University of Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, Niemcy
- W 2014r. prowadziłam wykład pt. „*Modelowanie funkcji poznawczych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi za pomocą sztucznych sieci neuronowych*” w ramach *II Wrocławskich Dni Mózgu*, Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej, Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Wydział Zamiejscowy we Wrocławiu
- 2014r., tygodniowy wyjazd w ramach *Erasmus Individual Teaching Programme for Teaching Staff Mobility*, w celu prowadzenia zajęć dla doktorantów na temat “*Cognitive tasks performance in adult individuals with psychopathic personality traits*”, Charles University in Prague, Department of Psychiatry, First Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic
- 2015r., przez jeden semestr zajęć akademickich prowadziłam seminarium „*Dysfunkcje poznawcze w zaburzeniach psychicznych*” w ramach *Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich*, Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej, Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Wydział Zamiejscowy we Wrocławiu
- Jestem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lekarza Błażeja Misiaka (Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) oraz psycholog Aleksandry Matuszek (Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej, Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Wydział Zamiejscowy we Wrocławiu)
- od 2014r.-do tej pory, pod mój opieką naukową jest student psychologii Tomasz Bielawski, który bierze udział w realizacji mojego projektu: „*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", grant przyznany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej (FNP), kierownik grantu: Dorota Frydecka, nr 34/UD/SKILLS/2015

H. Działalność organizacyjna

- W 2010r. pełniłam rolę sekretarza Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
- Od 2010r. prowadzę działalność organizacyjną w ramach *Akademii Młodych Uczonych i Artystów (AMUiA)*, Wrocławskie Centrum Akademickie (WCA)
- Od 2012r. jestem członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Pełniłam również funkcję sekretarza obron prac doktorskich.
- Od 2012r. jestem członkiem Komisji Dyscyplinarnej ds. Nauczycieli Akademickich Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- 2014r., zorganizowałam w ramach programu „*Visiting Professors*” przyjazd
 - prof. Cyrila Hoschla - kierownika *Prague Psychiatric Centre & Centre of Neuropsychiatric Studies in Prague*, który wygłosił wykład “*Art and neuroscience: on evolutionary meaning of art and its neurobiological relevance*”
 - prof. Wolfganga Gaebela - kierownika *Department of Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich-Heine-University Dusseldorf*, który wygłosił wykład „*The way of successful professional*”
 - prof. Marco Paganiego z *Institute of Cognitive Sciences and Technologies National Research Council* z Rzymu, który wygłosił wykład “*Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) in the treatment of Post-traumatic Stress Disorder (PTSD)*”
- 2014r., byłam kierownikiem Komitetu Organizacyjnego międzynarodowej konferencji Towarzystwa Młodych Psychiatryków “*4th Young Psychiatrists’ Network Meeting – Psychiatry: coin with many sides*” we Wrocławiu
- 2014r., byłam współorganizatorem międzynarodowego kursu prowadzonego przez prof. Normana Sartoriusa „*Leadership Course for Young Psychiatrists*” we Wrocławiu
- 2015r., zostałam wybrana przez *Klub Stypendystów Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (FNP)* do zorganizowania sesji naukowej w ramach *III Ogólnopolskiego Sympozjum*

Interdyscyplinarnego Inter-Mix 2015: „Cogito ergo sum”, czyli interdyscyplinarnie o umyśle, świadomości i bycie.

- 2015r., jestem członkiem Komitetu Organizacyjnego konferencji z okazji 5-tej Roczniczy Akademii Młodych Uczonych i Artystów (AMUiA)

Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

- Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje łącznie **41** publikacji, w tym **22** prace oryginalne, **17** prac poglądowych oraz **2** listy do redakcji.
- W **10** pracach jestem pierwszym autorem, w **11** pracach drugim autorem, w **10** pracach ostatnim autorem.
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, poglądowe oraz listy do redakcji wynosi: **87.978, IF, 951 MNiSW/KBN..**
- Sumaryczna punktacja za prace oryginalne, poglądowe oraz listy do redakcji wynosi po obronie pracy doktorskiej **87.478 IF, 889 MNiSW/KBN.**
- Punktacja cyklu publikacji przedłożona jako rozprawa habilitacyjna, który obejmuje **4** prace oryginalne, **1** pracę poglądową wynosi **14.134 IF, 140 MNiSW/KBN.** We wszystkich tych publikacjach jestem pierwszym autorem.
- Po wyłączeniu 4 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek stanowi 35 prac, w tym 18 prac oryginalnych, 21 prac poglądowych oraz 2 listy do redakcji, o łącznej punktacji **73.844 IF, 811 MNiSW/KBN**
- Aktualna liczba cytowań moich prac (bez autocytowań) wynosi **48**, indeks Hirscha **4** (wg *Web of Science Core Collection, 23.07.2015*).
- Jestem współautorem **1** monografii naukowej i **1** monografii popularnonaukowej.
- Jestem współautorem **4** rozdziałów w podręcznikach lub monografiach w języku angielskim oraz współautorem **7** rozdziałów w podręcznikach lub monografiach w języku polskim.
- Brałam aktywny udział w **38** konferencjach międzynarodowych i międzynarodowych spotkaniach naukowych (**7** referatów, **31** prezentacji plakatowych) oraz w **11** konferencjach krajowych (**5** referatów, **6** prezentacji plakatowych).

Łarok Fryderyk