

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Lekarski

Marlena Zajązkowska

Wpływ ekspresji i polimorfizmu genu Dvl3 na funkcjonowanie poznawcze pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki**

Promotor pomocniczy: **Dr n. med. Kinga Bobińska**

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 2019

STRESZCZENIE

Wstęp: Depresja jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, coraz bardziej kosztownym problemem zdrowotnym, jak również wiodącą przyczyną niesprawności na świecie. Chorobowość i zapadalność na depresję stale rosną. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa, a udział czynników genetycznych jest szacowany na około 40%. Ostatnie lata przyniosły wiele informacji na temat wariantów genetycznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych, ale uzyskane dane wymagają weryfikacji i dalszych analiz.

Celem tej pracy było zbadanie roli genu Dvl3 w etiologii zaburzeń depresyjnych poprzez porównanie ekspresji genu Dvl3 na poziomie mRNA i białka jak i polimorfizmu w locus rs 1969253 u pacjentów z depresją w odniesieniu do osób zdrowych, poszukiwanie zmiennych klinicznych mających związek z polimorfizmem lub ekspresją badanego genu oraz analiza zależności między polimorfizmem i ekspresją genu Dvl3 a wynikami testów neuropsychologicznych.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 181 osób z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających lub epizodu depresyjnego. Grupę kontrolną stanowiły 102 zdrowe osoby. Od wszystkich uczestników pobrano próbki krwi obwodowej celem pomiaru poziomu ekspresji genu Dvl3 na poziomie mRNA i białka jak i polimorfizmu w locus rs 1969253. Od pacjentów zebrano przy włączeniu do badania dane dotyczące płci, wieku, przebiegu choroby a także zbadano natężenie objawów depresyjnych za pomocą Skali Depresji Hamiltona oraz wykonano ocenę neuropsychologiczną z użyciem krzywej uczenia się Łurii, testu Stroopa, testu TMT oraz testu fluencji słownej.

Wyniki: U pacjentów z depresją stwierdzono istotne statystycznie obniżenie ekspresji DVL3 na poziomie mRNA i białka względem zdrowych uczestników. Między grupą badaną a kontrolną obserwowano istotną statystycznie różnicę pod względem polimorfizmu rs 1969253. Osoby z genotypem CA i CC były ponadto bardziej zagrożone rozwojem depresji (OR = 3,30, % CI = 1,56-6,99) w porównaniu z osobami z genotypem AA. Nie obserwowano zależności między analizowanymi zmiennymi klinicznymi takimi jak liczba hospitalizacji, wiek zachorowania, liczba lat trwania choroby, liczba epizodów depresji czy nasilenie depresji na podstawie wyników HDRS w dniu przyjęcia a polimorfizmem rs 1969253 i ekspresją genu Dvl3.

Wiek i wykształcenie były istotnymi predyktorami większości wyników przeprowadzonych testów neuropsychologicznych, natomiast wśród zmiennych klinicznych istotne okazały się być: nasilenie bieżącego epizodu depresyjnego oraz liczba hospitalizacji. Czynna faza zaburzeń depresyjnych rzutowała w istotny sposób na pogorszenie pamięci długotrwałej, procesów uczenia się, fluencję słowną oraz wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze. Im cięższy bieżący epizod depresyjny i im więcej przeżytych hospitalizacji tym większe zaburzenia w obszarze funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej, szybkości przetwarzania informacji, fluencji słownej i sprawności psychomotorycznej.

Polimorfizm rs1969253 nie był istotnym predyktorem wyników testów neuropsychologicznych, korelował jedynie z wynikami pierwszej części testu Stroopa. Ekspresja badanego białka Dvl3 korelowała z wynikami większości przeprowadzonych testów (dla całej grupy badanej), z czego korelację z wynikami testu fluencji słownej obserwowano również w grupie osób z depresją jak i wśród osób zdrowych. Ekspresja genu Dvl3 okazała się istotnym predyktorem wyniku pierwszej próby uczenia się 10 słów (efektywności słuchowej pamięci krótkotrwałej) w całej grupie badanej.

Wnioski: Ekspresja i polimorfizm genu Dvl3 mogą mieć istotny związek z mechanizmami patogenetycznymi obserwowanymi w rozwoju zaburzeń depresyjnych oraz zaburzeniami funkcji poznawczych. Ze względu na nieliczne publikacje w temacie pełne wyjaśnienie roli genu dvl3 w depresji wymaga dalszych badań.

ABSTRACT

Background: Depression is one of the most common and costly disorders, as well as the leading cause of disability in the world. The prevalence and morbidity of depression are constantly increasing. Etiology of the disorder is multifactorial and contribution of genetic factors is estimated around 40%. Recent years brought many information about genetic factors which can increase risk of the disorder, but obtained data require verification and further analyses.

The aim of this study was: to investigate role of DVL3 gene in the etiology of recurrent depressive disorder by comparison of Dvl3 mRNA expression, protein levels and polymorphism at locus rs 1969253 in patients with recurrent depressive disorder in comparison to healthy controls, searching for clinical features associated with polymorphism or expression of analyzed gene and analysis of the relationship between polymorphism and expression of the Dvl3 gene and the results of neuropsychological tests.

Material and methods: Study group involved 181 individuals suffering from depressive recurrent disorder or depressive episode. Control group consisted of 102 healthy individuals. Samples of peripheral blood was obtained from each participant to measure level of Dvl3 mRNA expression, Dvl3 protein levels and polymorphism at locus rs 1969253. Patients were examined on study entry with Hamilton Depression Scale and data on the course of disorder were gathered. Neuropsychological evaluation was performed with use of the Luria test, Stroop test, TMT and verbal fluency test.

Results: Significantly decreased DVL3 expression at the mRNA and protein levels was found in patients with depressive disorder versus healthy individuals. Study group differed also significantly from healthy controls in polymorphism rs 1969253. People with CA and CC genotype were more at risk of developing depression (OR = 3.30, CI = 1.56-6.99) compared with those with genotype AA. No relationship was observed between the analyzed clinical variables, such as number of hospitalizations, age of disease, number of years of disease, number of depressive episodes or severity of depression based on HDRS results on admission and polymorphism rs 1969253 or Dvl3 gene expression.

Age and education were significant predictors of the majority of the results of neuropsychological tests, while among clinical variables the following turned out to be significant: severity of current depressive episode and number of hospitalizations. The active phase of depressive disorders significantly affected long-term memory, learning processes, verbal fluency and visuo-spatial operating memory and executive functions. The more severe current depressive episode and the more hospitalizations, the greater the disturbances in the executive functions, operating memory, speed of information processing, verbal fluency and psychomotor performance.

The polymorphism rs1969253 was not a significant predictor of the results of neuropsychological tests, it correlated only with the results of the first part of the Stroop test. Expression of the Dvl3 protein correlated with the results of the majority of performed tests (for the entire group) of which the correlation with the results of the verbal fluency test was also observed in the group of people with depression as well as among healthy people. Expression of the Dvl3 gene proved to be a significant predictor of the result of the first 10-word learning attempt (efficiency of auditory short-term memory) in the whole study group .

Conclusions: Expression and polymorphism of gene Dvl3 may play a role in the pathogenetic mechanism of depressive disorder and cognitive impairment. Due to the few publications on the topic, a full explanation of the role of the dvl3 gene in depression requires further research.