

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

**Edyta Staroń**

Praca na stopień  
doktora nauk medycznych

**Znaczenie Sirtuin w etiologii i przebiegu  
zaburzeń depresyjnych nawracających**

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

Łódź, 2019

## SPIS TREŚCI

Streszczenie .....	4
Summary .....	6
<b>CZĘŚĆ TEORETYCZNA .....</b>	<b>8</b>
1. Depresja w ujęciu historycznym i kulturowym .....	8
2. Zaburzenia depresyjne – charakterystyka kliniczna .....	10
2.1. Objawy depresji .....	11
2.2. Kryteria diagnostyczne depresji .....	12
2.3. Obraz kliniczny depresji .....	14
2.4. Epidemiologia depresji .....	15
2.5. Etiologia zaburzeń depresyjnych .....	16
2.6. Zaburzenia depresyjne w chorobach somatycznych .....	24
2.7. Czynniki rokownicze w zaburzeniach depresyjnych .....	25
3. Sirtuiny w zaburzeniach depresyjnych .....	25
3.1. Rola białek SIR w organizmie człowieka .....	27
3.2. Sirtuiny a zaburzenia depresyjne .....	33
<b>CZĘŚĆ EMPIRYCZNA .....</b>	<b>35</b>
4. Cel pracy .....	35
5. Metoda badań .....	35
5.1. Ocena nasilenia objawów zaburzeń depresyjnych nawracających .....	35
5.2. Ocena ekspresji wybranych genów na poziomie mRNA .....	36
6. Opis badania .....	38
6.1. Opis procedury badania .....	38
6.2. Grupa eksperymentalna .....	39
6.3. Grupa porównawcza .....	39
7. Wyniki przeprowadzonego badania .....	40

7.1. Charakterystyka badanej grupy.....	40
7.2. Ocena ekspresji na poziomie mRNA w genach dla sirtuiny 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 wśród chorych z ZDN oraz osób zdrowych.....	44
7.3. Określenie zależności pomiędzy ekspresją na poziomie białka sirtuiny 1, 2, 3, 4, 5, 6, oraz 7 a zmiennymi klinicznymi w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających .....	46
8. Dyskusja wyników.....	47
9. Wnioski.....	51
<b>Bibliografia .....</b>	<b>52</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>61</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>62</b>

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Zaburzenia depresyjne nawracające (ZDN) stanowią jedno z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. W ostatnich latach częstość zachorowań na depresję istotnie wzrasta. Analizy przeprowadzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) szacują, że w 2020 roku depresja stanie się drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności oraz najczęstszą przyczyną śmierci w każdej grupie wiekowej. Etiologia zaburzeń depresyjnych nie została dotychczas w pełni poznana. Przyjmuje się, iż uwarunkowania tej jednostki chorobowej mają charakter wieloczynnikowy. Coraz częściej podnosi się rolę sirtuin jako elementu patogenetycznego niektórych zaburzeń psychicznych. Sirtuiny to białka występujące u wszystkich organizmów żywych. Biorą udział w wielu procesach komórkowych, takich jak: starzenie się, transkrypcja, apoptoza, procesy zapalne, potranslacyjna modyfikacja białek, wyciszanie transkrypcji genów, uruchamianie mechanizmów naprawczych DNA, a także regulacja wielu procesów metabolicznych.

**Cel pracy:** Celem podjętego badania jest ocena ekspresji na poziomie mRNA w genach dla sirtuiny 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi oraz osób zdrowych i określenie zależności pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA dla wybranych genów a zmiennymi klinicznymi w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.

**Metoda:** W grupie ZDN do oceny nasilenia depresji zastosowano 21-itemową Skalę Depresji Hamiltona. Składa się ona z itemów oceniających stopień obniżenia nastroju, obecność spowolnienia psychoruchowego i/lub zahamowania, nasilenie przeżywanego poczucia winy, obecność zaburzeń snu i/lub apetytu, obecność objawów lękowych, obecność myśli, tendencji i prób samobójczych oraz krytyczne nastawienie do objawów choroby. Nasilenie objawów ocenia się na czteropunktowej skali (od 0 do 4 punktów, w 13 itemach, w pozostałych od 0 do 2 punktów). Punktacji z 4 ostatnich pytań nie włączono do całkowitego wyniku.

Izolację całkowitego RNA z krwi pacjentów wykonano metodą TRIzolową zgodnie z procedurą dostarczoną przez producenta. Suche osady rozpuszczano w 30 µl wody wolnej od RNA. Wyizolowane RNA przechowywano w temperaturze -80°C.

**Materiał:** Grupę eksperymentalną (ZDN) stanowiło 99 osób, hospitalizowanych z rozpoznaniem epizodu depresyjnego lub zaburzeń depresyjnych nawracających w Świętokrzyskim Centrum Psychiatrii w Morawicy. Zakwalifikowanie pacjentów

do badanej grupy oparte było na kryteriach diagnostycznych zawartych w ICD-10: dla epizodu depresyjnego (F32) oraz zaburzeń depresyjnych nawracających (F33.0-F33.8). Wszyscy pacjenci poddani byli badaniu w trakcie leczenia szpitalnego. Grupę porównawczą (GP) stanowiło 99 zdrowych osób z negatywnym wywiadem w kierunku chorób psychicznych w rodzinie. Ocenę stanu psychicznego w tym przypadku również oparto o kryteria CIDI [Patten, 1997]. Osoby z zaburzeniami z I i II osi wykluczono z udziału w badaniu. Kryterium wykluczającym, podobnie, jak w grupie badanej były choroby neurologiczne, nowotworowe i zapalne.

**Wyniki:** Ekspresja SIR1 oraz SIR6 na poziomie mRNA była istotnie statystycznie wyższa wśród chorych z ZDN w porównaniu do osób z grupy porównawczej. Odwrotną zależność (również istotną statystycznie) zaobserwowano w przypadku SIR2, SIR3, SIR4 oraz SIR5. Istotne statystycznie korelacje zaobserwowano jedynie w przypadku SIR1 oraz liczby przebytych epizodów depresji (zależność o ujemnym charakterze) oraz SIR5 i nasilenia depresji mierzonej skalą depresji Hamiltona (zależność dodatnia).

**Wnioski:**

1. Ekspresja na poziomie mRNA dla wybranych sirtuin jest czynnikiem istotnie różnicującym osoby z epizodem depresji od osób zdrowych.
2. Ekspresja SIR1 i SIR6 jest wyższa, natomiast ekspresja SIR2, SIR3, SIR4, SIR5 znacząco niższa u pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne nawracające.
3. Występuje korelacja między ekspresją na poziomie mRNA dla SIR 1 oraz SIR5 a przebiegiem klinicznym zaburzeń depresyjnych nawracających.

