

DZIEKANAT
Kolegium Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
wpłynęło dn. 2019-10-30
podpis I.dz. 1207

Warszawa, 21.10.2019

Prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna Wydział Nauki o Zdrowiu

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Edyty Staroń pt. „Znaczenie Sirtuin w etiologii i przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających”.

Depresja stanowi jedno z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Przeprowadzone dotychczas badania jednoznacznie wskazują, iż częstość zachorowań w populacji ogólnej na chorobę afektywną jednobiegunową istotnie wzrasta. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2020 roku depresja stanie się drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności na świecie oraz najczęstszą przyczyną śmierci w każdej grupie wiekowej.

Rozpowszechnienie depresji w ciągu całego życia waha się w zakresie od 14,4% do 18% (dotyka około 5–17% populacji). Światowa Organizacja zdrowia szacuje, że na depresję aktualnie choruje co najmniej 350 milionów ludzi na całym świecie.

Występowanie zaburzeń depresyjnych jest bezpośrednio powiązane z wysokim ryzykiem zachowań samobójczych. Samobójstwo stanowi drugą co do częstości przyczyną śmierci w grupie osób w przedziale wiekowym 15-29 lat.

Zaburzenia depresyjne oraz ich następstwa są niewątpliwie największym wyzwaniem dla współczesnego społeczeństwa, zarówno w wymiarze personalnym jak i socjoekonomicznym. Pacjenci cierpiący na depresję są mniej wydajni w pracy oraz gorzej funkcjonują w płaszczyźnie życia osobistego, rodzinnego i społecznego. Wielu z nich z powodu niemożności podjęcia pracy zarobkowej, korzysta z zasiłków chorobowych. Jedynie około 20% osób z tej grupy szuka rozwiązań korzystając z opieki medycznej. Jest to związane z obawami przed stygmatyzacją oraz z lękiem przed niekorzystnymi skutkami działania leków. Większość osób chorych, bagatelizuje wagę swoich objawów, co może generować negatywne długoterminowe skutki.

W 2012 r. na podstawie przeprowadzonego badania przesiewowego - „*Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska*”, stwierdzono, że przynajmniej jeden epizod depresji w ciągu dotychczasowego

życia wystąpił u 3% mieszkańców naszego kraju w wieku produkcyjnym. Oznacza to, że 766 tysięcy dorosłych osób przynajmniej raz w ciągu życia przejawiało objawy dowolnie nasilonego epizodu depresyjnego. Odrębna grupę szczególnego ryzyka rozwoju depresji stanowią dzieci / młodzież oraz osoby w wieku poprodukcyjnym (powyżej 65 roku życia).

Depresja jest chorobą, w której etiologii i patogenezie uczestniczy szereg elementów biologicznych. Od wielu lat pojawiają się w literaturze liczne, niekiedy konkurencyjne wobec siebie teorie. W chwili obecnej przyjmuje się, iż uwarunkowania tej choroby mają charakter wieloczynnikowy, a poszczególne zmienne, nie tylko się wzajemnie nie wykluczają, ale wręcz uzupełniają. Genetyczne i biologiczne aspekty patofizjologii depresji pozostają nadal w kręgu zainteresowań badaczy.

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, wyciszenie transkrypcji genów, uruchamianie mechanizmów naprawczych DNA, a także regulacja wielu procesów metabolicznych.

Dlatego temat wybrany przez doktorantkę okazał się bardzo trafny i interesujący.

Całość rozprawy liczy 62 strony, 20 tabel, 1 rycinę, 111 pozycji piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie autorka przedstawia przegląd literatury dotyczącej depresji nawracającej, w tym epidemiologii, etiologii, czynników rokowniczych, a także związku pomiędzy zaburzeniami depresyjnymi a chorobami somatycznymi. Warto podkreślić, że dość logicznie i wyczerpująco opisano potencjalną rolę białek sir (sirtuin) w organizmie człowieka i w depresji, co uzasadnia badanie właśnie tego genu i białka.

Autorka postawiła następujące cele:

1. Ocena ekspresji na poziomie mRNA w genach dla sirtuiny 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Określenie zależności pomiędzy ekspresją na poziomie mRNA dla wybranych genów a zmiennymi klinicznymi w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających.

Zastosowano następujące metody:

Ocena nasilenia depresji przy pomocy Skali Hamiltona i ocena ekspresji wybranych genów na poziomie mRNA przy pomocy dokładnie opisanych procedur.

Zastosowane metody i procedury są trafne i prawidłowe.

Badania będące podstawą pracy prowadzone były w okresie od maja 2016 roku do sierpnia 2017 roku. Łącznie przebadano 198 osób. Wszyscy pacjenci z grupy eksperymentalnej ($N = 99$) oraz osoby z grupy porównawczej ($N = 99$) były rodowitymi, niespokrewnionymi Polakami.

Dobór osób do badanej grupy był losowy, na drodze losowania bezzwrotnego.

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.

W badanej grupie znalazły się osoby psychiatrycznie hospitalizowane po raz pierwszy i nieleczone wcześniej z powodu zaburzeń depresyjnych oraz osoby leczone farmakologicznie od wielu lat, przyjęte na oddział w celu modyfikacji terapii lub w związku z pogorszeniem stanu zdrowia (kolejny epizod afektywny). Kryterium wykluczającym była obecność innych poza epizodem depresyjnym zaburzeń z I oraz II osi oraz przewlekłych chorób somatycznych. Kryterium wykluczającym z badania były choroby nowotworowe, poważne choroby neurologiczne oraz ciężkie i przewlekłe choroby zapalne.

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. 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.

Brakuje w tej części opisu stosowanego (u części chorych) leczenia przeciwdepresyjnego i ewentualnej analizy wpływu leczenia na wyniki badań. Grupa badana okazała się starsza od grupy kontrolnej, należałoby to uwzględnić w analizach statystycznych.

W dalszej części pracy autorka przedstawia wyniki swoich badań.

W Tabeli 7.14 brakuje wartości p, w opisie tabeli podano, że „*” oznacza wartość istotna statystycznie, natomiast nigdzie w tabeli „*” nie występuje.

W treści rozdziału napisano, że ekspresja SIR 1 i 6 była wyższa w grupie badanej, a SIR 2-5 i 7 – niższa. Natomiast średnie wyniki widoczne w tabeli wskazują na coś zupełnie odwrotnego. Być może wynika to ze sposobu obliczania ekspresji genu, ale należałoby to wyjaśnić.

Tabela 7.13 zawierająca zbiorcze wyniki z obu grup wydaje się zbędna.

Warto byłoby wyjaśnić znaczenie odnośników z tabeli ($2^{-\Delta\Delta ct}$).

W kolejnym rozdziale autorka poddaje wyniki swoich badań szczegółowej dyskusji.

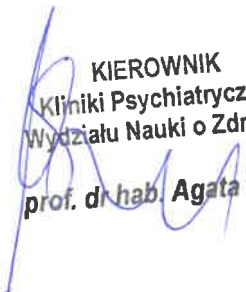
Dyskusja jest bardzo dokładna i oparta o bardzo dobrze dobrane piśmiennictwo.

Wnioski końcowe:

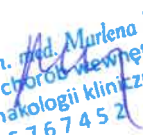
1. Ekspresja na poziomie mRNA dla wybranych sirtuin jest czynnikiem istotnie różnicującym osoby z epizodem depresji od osób zdrowych.
2. Ekspresja SIR1 i SIR6 jest wyższa, natomiast ekspresja SIR2, SIR3, SIR4, SIR5 i SIR 7 jest znacząco niższa u pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne nawracające.
3. Występuje korelacja między ekspresją na poziomie mRNA dla SIR 1 oraz SIR5 a przebiegiem klinicznym zaburzeń depresyjnych nawracających

Podsumowując, nieliczne krytyczne uwagi nie wpływają na końcową, pozytywną ocenę pracy. Metodologia i przebieg badania miały solidne podstawy w przedstawionym we wstępie przeglądzie literatury. Należy podkreślić dużą liczbę zbadanych osób. Badania były czasochłonne, wymagały pracowitości i dokładności. Autorka dokonała rzetelnej analizy zebranych danych. Przeprowadzona dyskusja także wskazuje na dobry warsztat naukowy autorki, podkreślić należy solidną bazę naukową. Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną autorki.

Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Edyty Staroń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrycznej
Wydziału Nauki o Zdrowiu
prof. dr hab. Agata Szulc

Zapoznałam się z recenzją
Marlene Broncel 15.11.2019


prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel
specjalista chorób wewnętrznych
i farmakologii klinicznej
5 7 6 7 4 5 2

