

Warszawa, 16.07.2019

Prof. dr hab. Agata Szulc

Klinika Psychiatryczna Wydział Nauki o Zdrowiu

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marleny Zajączkowskiej pt. „Wpływ ekspresji i polimorfizmu genu Dv13 na funkcjonowanie poznawcze pacjentów z zaburzeniami poznawczymi nawracającymi”.

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. Odrębną 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.

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

Całość rozprawy liczy 117 stron, 23 tabele, 3 ryciny i 3 wykresy, 562 pozycje piśmiennictwa (tak duża liczba pozycji zwraca uwagę), streszczenia i załączniki.

We wstępie autorka przedstawia przegląd literatury dotyczącej depresji nawracającej, zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu depresji, a także roli różnych czynników etiopatologicznych, w tym genetycznych, zaangażowanych w patofizjologię choroby. Warto podkreślić, że dość logicznie i wyczerpująco opisano potencjalną rolę białek Dvl i szlaku Wnt w depresji, co uzasadnia badanie właśnie tego genu i białka.

Następnie autorka opisuje cele pracy jako poszerzenie wiedzy na temat genu i białka Dvl3 w kontekście zaburzeń depresyjnych i funkcjonowania poznawczego pacjentów dotkniętych depresją. Należałoby raczej użyć sformułowania „zbadanie roli genu ...”

Szczegółowe cele pracy to:

- 1) porównanie ekspresji na poziomie mRNA i na poziomie białka u osób dotkniętych zaburzeniami depresyjnymi w porównaniu do osób zdrowych oraz analiza zależności między i ekspresją genu Dvl3 a wybranymi zmiennymi socjodemograficznymi;

- 2) porównanie rozkładu genotypów w locus rs 1969253 pomiędzy pacjentami cierpiącymi na zaburzenia depresyjne nawracające a grupą kontrolną oraz analiza zależności między polimorfizmem rs 1969253 a wybranymi zmiennymi socjodemograficznymi;
- 3) analiza zależności między ekspresją genu DVL3 na poziomie mRNA i białka oraz polimorfizmem rs 1969253 a wybranymi zmiennymi klinicznymi w przebiegu ZD
- 4) analiza funkcjonowania poznawczego osób z ZD, porównanie z osobami zdrowymi, ocena wpływu zmiennych socjodemograficznych i klinicznych na funkcje poznawcze
- 5) analiza zależności między ekspresją genu DVL3 na poziomie mRNA i białka oraz polimorfizmem rs 1969253 a wynikami testów neuropsychologicznych

W badaniu wzięło udział 283 pełnoletnich, niespokrewnionych uczestników polskiego pochodzenia rasy kaukaskiej. Do grupy badanej włączono 181 pacjentów z rozpoznaniem depresji, którzy byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie prowadzenia badania i spełniali kryteria włączenia do badania, a do grupy kontrolnej włączono 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, TMT oraz testu fluencji słownej.

Zastosowane metody i procedury są trafne i prawidłowe.

W dalszej części pracy autorka przedstawia wyniki swoich badań.

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 przebytych 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), 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. W aspekcie badań zaburzeń funkcji poznawczych autorka powinna przedstawić dane dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z depresją, ponieważ leczenie mogło wpłynąć na wyniki. Wyniki są bardzo interesujące, przedstawione w jasny i uporządkowany sposób, podsumowanie wyników znacznie ułatwia zrozumienie i analizę danych, co z kolei jest doskonałą podstawą kolejnego rozdziału, tzn. dyskusji.

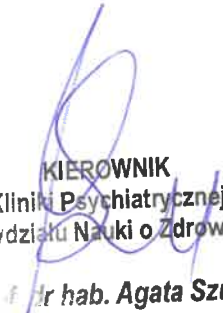
Dyskusja jest bardzo dokładna i oparta o bardzo dobrze dobrane piśmiennictwo.

Na koniec autorka przedstawia w sposób opisowy wnioski, w skrócie - badania wykazały, że ekspresja i polimorfizm genu Dvl3 mogą mieć istotny związek z mechanizmami patogenetycznymi obserwowanymi w rozwoju zaburzeń depresyjnych oraz zaburzeniami funkcji poznawczych.

Warto byłoby jednak wnioski przedstawić w bardziej „klasyczny” sposób, tzn. w punktach.

Podsumowując, nieliczne krytyczne uwagi nie wpływają na końcową, bardzo 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. W związku z tym, uważam, że praca lek. med. Marleny Zajączkowskiej ujawnia absolutnie nowatorskie i niezwykle ciekawe aspekty dotyczące patofizjologii depresji nawracającej, w tym zaburzeń funkcji poznawczych w jej przebiegu. Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną autorki. Pracę należy zdecydowanie uznać za wyróżniającą się.

Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Marleny Zajączkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


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

