

RECENZJA  
ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
Lek. Marii Filip

pt. „Ocena korelacji ekspresji genów SIRT2 – SIRT7  
oraz funkcji poznawczych  
w zaburzeniach depresyjnych nawracających”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki  
z Kliniki Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Klinika Psychiatrii  
i Psychoterapii Śląskiego  
Uniwersytetu Medycznego w  
Katowicach

40-635 Katowice  
ul. Ziołowa 45/47  
www.sum.edu.pl

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii i Psychoterapii SUM  
Dr hab. n. med. Krzysztof Kucia  
tel.: (+48 32) 205 92 60  
fax: (+48 32) 205 92 60

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 205 92 60  
tel.: (+48 32) 359 80 11

fax: (+48 32) 205 92 60  
[psych1@sum.edu.pl](mailto:psych1@sum.edu.pl)

Liczne wskaźniki epidemiologiczne niezbieżnie wskazują, że zaburzenia depresyjne stanowią poważny i narastający problem zdrowotny światowej populacji, a szacunkowe dane prognostyczne także nie napawają optymizmem. Co więcej, rozpowszechnienie depresji jest istotnie wyższe wśród osób dotkniętych chorobami somatycznymi, a jej wystąpienie stanowi niezależny czynnik pogarszający rokowanie tych chorób. Pozostając od wielu lat na szczycie tabeli chorobowych przyczyn niepełnosprawności depresja generuje znaczne koszty finansowe.

Dekady badań nad etiopatogenezą depresji przyniosły z jednej strony szereg interesujących rezultatów, niemniej jednak jest zbyt wcześnie na to, by formułować bez wątpliwości ostateczną teorię jej powstawania. Nie powiodły się także, jak dotąd, próby wyodrębnienia niekwestionowanych markerów biologicznych choroby. Stąd cieszy fakt, iż w krąg naukowych poszukiwań biologicznego podłoża depresji wpisuje się lek. Maria Filip, przedkładając do recenzji rozprawę doktorską pt. „Ocena korelacji genów SIRT2 – SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających”.

Złożona do oceny praca doktorska posiada konwencjonalną konstrukcję i odznacza się bardzo starannym opracowaniem redakcyjnym i graficznym. Obejmuje 155 stron wydruku komputerowego, zawiera 20 tabel oraz 20 rycin, graficznie odpowiadających wykresom.

Zamieszczony na jej pierwszych stronach Spis treści jest przejrzysty i świadczy o logicznym zaplanowaniu oraz prawidłowych wzajemnych proporcjach poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów.

Wprowadzenie jest wystarczająco obszerne, liczy 22 strony. W pierwszym podrozdziale autorka zestawiała kluczowe dane na temat epidemiologii zaburzeń depresyjnych oraz załączyła kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego i zaburzeń depresyjnych nawracających zgodnie z klasyfikacją ICD-10. Kolejno opisała biologiczne koncepcje powstawania depresji, przechodząc płynnie do prezentacji teorii neurorozwojowej, spinającej klamrą udział czynników biologicznych. Recenzent rozumie konieczność niełatwych kompromisów pomiędzy pokusą przytaczania nadmiernej liczby faktów a zwięzłością. Jednakowoż w dysertacji, której istotną część poświęcono aspektowi genetycznemu, brakuje choćby podsumowania najważniejszych osiągnięć naukowych na polu genetycznej etiologii depresji. Warto uzupełnić, że teorię zapalną depresji wspierają stwierdzone w tej chorobie zmiany polimorficzne genów kodujących cytokiny. W części poświęconej budowie i mechanizmowi działania sirtuin autorka zamieściła szczegółowy opis procesów biochemicznych, w których uczestniczą wspomniane deacetylazy histonowe, opisała ich udział w patogenezie schorzeń metabolicznych, chorób serca czy nowotworów, ale, co istotne, w procesach starzenia się, w chorobach neurodegeneracyjnych, infekcjach OUN, zaburzeniach lękowych czy depresji. W opis sirtuiny 2 wkradł się błąd, wydaje się, że SIRT2 nie katabolizuje, a katalizuje reakcje deacetylacji substratów białkowych. W podrozdziałach poświęconych SIRT4 i SIRT7 nie znalazłem danych odnośnie ich ewentualnej roli w patogenezie chorób OUN, co byłoby szczególnie ciekawe w kontekście wyników, uzyskanych w przedłożonej do recenzji dysertacji. Ostatnią część wprowadzenia poświęcono zaburzeniom funkcji poznawczych w depresji. Jej istotną część stanowi Tabela 2, w której zestawiono obszary funkcji poznawczych i służące ich ocenie testy. Brakuje w niej jednak niektórych testów wykorzystanych w rozprawie, np. testu Stroopa czy testu płynności figuralnej Ruffa. Do obowiązku recenzenta należy wyartykułowanie, iż we wprowadzeniu pojawiają się nieliczne błędy literowe (str. 11, 15, 16, 29). Wprowadzenie napisano przejrzysto, a zgromadzony w nim aktualny zasób wiedzy, zwłaszcza dotyczący sirtuin, zasługuje na pełne uznanie.

Kolejno zaprezentowano założenia i cel pracy. Dotychczasowe badania sirtuin w depresji koncentrowały się na sirtuinie 1, czego świadectwem są liczne publikacje

naukowe. Natomiast wiedza na temat sirtuin 2 – 7 jest w tym zakresie niezwykle skąpa. Zatem projekt badawczy, obejmujący nieeksplorowany dotychczas obszar, należy uznać za oryginalny i uzasadniony, tym bardziej, że został wzbogacony o poszukiwanie korelacji pomiędzy ekspresją genów badanych białek a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz cechami charakteryzującymi przebieg i nasilenie zaburzeń depresyjnych nawracających. Szkoda, że wśród tych ostatnich nie uwzględniono dokonywanych w przeszłości prób samobójczych oraz melancholicznego typu depresji. Zwięźle i konkretnie sformułowano trzy cele pracy. Obejmują one porównanie ekspresji genów sirtuin 2-7 chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi z ekspresją tych genów osób zdrowych, a także poszukiwanie korelacji pomiędzy ekspresją genów sirtuin 2-7 a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz zmiennymi klinicznymi u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających. Przejrzyście zakreślono sposób realizacji celów badawczych.

Rozdział Materiał i metody zajmuje 9 stron tekstu.

Badanie miało charakter retrospektywny, a rozprawa stanowi kontynuację badań nad związkami ekspresji genów sirtuin a występowaniem i przebiegiem zaburzeń depresyjnych nawracających, prowadzonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Łodzi. Grupę badaną utworzono z wyselekcjonowanych chorych, na których temat istniały w bazie Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi potrzebne dane kliniczne i molekularne. Analogicznie, spośród zdrowych ochotników wyselekcjonowano grupę porównawczą. W pracy nie ujęto, jaki był osobisty wkład pracy autorki w gromadzenie materiału naukowego do bazy danych Kliniki. Badanie przeprowadzono z akceptacją Komisji Bioetycznej.

Szczegółowo przedstawiono charakterystykę obu średnio licznych grup, kryteria rekrutacji i wykluczenia z badania. W oparciu o jakie informacje wykluczano chorych, u których występowały złośliwe choroby nowotworowe? Nie odnotowano, ilu punktową wersją skali depresji Hamiltona posługiwano się w projekcie. Badaniami objęto 72 osoby z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających oraz 74 osoby zdrowe. W tabeli zebrano ich podstawowe dane demograficzne. Osoby z grupy porównawczej były w stopniu statystycznie istotnym młodsze i lepiej wykształcone.

Opisano narzędzia badawcze, w tym wykaz testów psychologicznych. W opisach trzech ostatnich testów (CVLT, RFFT oraz RHLB), w przeciwieństwie do poprzednich, nie zamieszczono informacji o ocenianych z ich użyciem obszarów funkcji poznawczych.

Oddzielnie opisano procedurę oceny ekspresji genów SIRT2 – 7 na poziomie mRNA oraz statystyczną analizę wyników przy użyciu poprawnie wybranych testów.

Najobszerniejszą część rozprawy (44 strony) stanowią wyniki. Ich opis jest zwięzły i ściśle odpowiada danym zawartym w przejrzysto opracowanych 15 tabelach oraz 19 wykresach:

Wykazano, iż ekspresja genów sirtuin: 2, 3, 4, 5 i 7, oznaczona w pierwszym dniu hospitalizacji psychiatrycznej z powodu epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, była istotnie statystycznie wyższa niż wśród zdrowych ochotników. Przeciwny rezultat uzyskano, badając ekspresję genu sirtuiny 6.

Ponieważ nie było to celem pracy, uważam zamieszczenie w niej porównania wyników oceny funkcji poznawczych pomiędzy grupami: badaną i porównawczą za niepotrzebne. Porównanie obejmuje zresztą rezultaty nie wszystkich testów, wymienionych w metodyce rozprawy.

Wykazano bardzo nieliczne, 3 spośród 126 poddanych ocenie, istotne statystycznie i słabe korelacje pomiędzy ekspresją genów sirtuin wśród badanych chorych a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych. Okazało się, że ekspresja genu sirtuiny 4 była wyższa wśród osób dłużej wykonujących test Stroopa B. Dodatkowo, ekspresja sirtuiny 7 okazała się dodatnio skorelowana z wynikami Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego CVLT4 oraz Skali Inteligencji Emocjonalnej – Twarze. Trzy kolejne korelacje, także dotyczące sirtuiny 4 oraz 7, ułożyły się na granicy istotności statystycznej.

Również nieliczne, 2 spośród 42 analizowanych, istotne statystycznie korelacje potwierdzono pomiędzy ekspresją genów sirtuin a zmiennymi klinicznymi chorujących na depresję. Ekspresja genów sirtuiny 3 oraz 6 wykazywała mianowicie słabą ujemną korelację z nasileniem depresji w dniu przyjęcia pacjenta do leczenia szpitalnego.

Podsumowując, autorka w swej pracy dowiodła, iż ekspresja genów wszystkich badanych sirtuin koreluje z nawrotem choroby, natomiast zależności z cechami klinicznymi okazały się bardzo nieliczne.

W mojej opinii rezultaty badań, zamieszczone w rozprawie doktorskiej lek. Marii Filip, można uznać za oryginalną i ważką cegiełkę w budowaniu współczesnej wiedzy o depresji.

Dyskusja obejmuje 7 stron tekstu i posiada logiczną konstrukcję. Porównując własne wyniki z rezultatami zamieszczonymi w jedynym dotychczas opublikowanym

badaniu ekspresji genów kodujących sirtuiny u chorych na depresję autorstwa Abe i wsp. trudno prowadzić obszerną polemikę. Dobrze, że autorka oparła się pokusie snucia nieudokumentowanych naukowo hipotez, pozostając na gruncie konkretów. Niemniej jednak interesujący fakt odmiennego kierunku zmian ekspresji mRNA sirtuiny 6 w porównaniu z pozostałymi badanymi sirtuinami pozostał w dyskusji bez echa. Na pochwałę zasługuje prawidłowa interpretacja wyników testów statystycznych.

W kolejnej części dyskusji – uwagach metodycznych – autorka w sposób przekonywujący uzasadnia swoje decyzje dotyczące zakresu zmiennych, poddanych w rozprawie analizie. Niewątpliwie świadczy to o dojrzałości naukowej piszącej. Kończąc dyskusję, lek. Maria Filip podsumowuje najważniejsze zalety swojej pracy i należy zgodzić się z jej tezą, iż badanie będące przedmiotem rozprawy jest nowatorskie. Wychodząc od rezultatów własnych badań, konsekwentnie nakreśla kierunki dalszych możliwych poszukiwań naukowych. Brakuje natomiast autorskich uwag krytycznych względem rozprawy.

Sformułowane przez autorkę wnioski pozostają w pełnej zbieżności z celami pracy. Niemniej od strony formalnej wnioski: 2 i 3 stanowią powtórzenie najistotniejszych rezultatów badań i wydają się zbyt obszerne. Dla celów publikacji niewątpliwie wartościowego materiału naukowego w czasopiśmie należy wyartykułować wnioski lapidarniejsze, pewnie z nieuchronną szkodą dla szczegółów, lecz ukazujące rezultaty z niezbędnego wnioskom dystansu.

Piśmiennictwo obejmuje 156 pozycji ułożonych i cytowanych w tekście zgodnie z systemem vancouverkim. Na uznanie zasługuje fakt, iż autorka rozprawy dokonując wyboru materiałów źródłowych, powoływała się na 21 prac opublikowanych w ostatnich pięciu latach oraz na 60 artykułów z lat 2011-2015. Innymi słowy, ponad połowa pozycji piśmiennictwa to aktualne prace z ostatniej dekady. W kilku pozycjach piśmiennictwa zamieszczono tytuł czasopisma w pełnym brzmieniu (np. 25, 26, 35, 144). Nie ustrzegła się też autorka przed nielicznymi błędami literowymi oraz interpunkcyjnymi.

Zawarte w tekście: Spis tabel i kolejno: Spis rycin niewątpliwie ułatwiają korzystanie z pracy.

Streszczenia rozprawy w języku polskim oraz angielskim są krótkie, lecz zawierają istotne informacje na temat założeń, metodyki i uzyskanych wyników. Zostały sporządzone w formie streszczeń do publikacji w czasopiśmie naukowym. Za zbędne

uważam w streszczeniu dwukrotne artykułowanie celów pracy: najpierw wplecione w tekst, poniżej natomiast wypunktowane.

Rozprawę doktorską lek. Marii Filip pt. „Ocena korelacji genów SIRT2 – SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających” oceniam wysoko i oświadczam, że zawarte w recenzji uwagi nie podważają jej wartości merytorycznej. Prezentowane w niej wyniki są bardzo obszerne, oryginalne i stanowią istotny przyczynek do wiedzy w zakresie biologicznego i klinicznego aspektu nawracającej depresji. Praca jest niezwykle interesującym podsumowaniem, niemniej jednak stanowi retrospektywną analizę danych. Dysertacja niewątpliwie dokumentuje samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego. Ponadto stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Marii Filip spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jedn. Dz.U. 2017 r. poz 1789).

W świetle powyższych faktów wnioskuję o dopuszczenie lek. Marii Filip do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Kucia



dr hab. n. med. Krzysztof Kucia  
SPECJALISTA PSYCHIATRA  
9041706