



Prof. dr hab. n. med. Marta Anczewska
I Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Ul. Jana III Sobieskiego 9
02-957 Warszawa

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Marii Filip pt.: *Ocena korelacji ekspresji genów SIRT2-SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających*, zgłoszonej do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

I. Celowość podjęcia badania

Zaburzenia depresyjne są przewlekłym, wielowymiarowym zaburzeniem psychicznym, które pomimo wieloletnich badań nadal nie w pełni zostało poznane. Wysokie rozpowszechnienie w populacji stanowi jedno z poważniejszych wyzwań dla zdrowia publicznego. Problemy i bariery w leczeniu obejmują różne obszary: systemu organizacji i finansowania opieki zdrowotnej, legislacji i polityki, a także świadomości społecznej i aksjologii. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych systematycznie zwiększa się. W Polsce, na przestrzeni lat 2010-2014 zanotowano aż 36 procentowy wzrost liczby pacjentów z tym rozpoznaniem, dla których sprawozdano świadczenia w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia we wszystkich analizowanych formach leczenia psychiatrycznego.

Poza dotkliwym brzemieniem w wymiarze osobowym istotne jest, że względu na symptomatologię

i przebieg zaburzeń oraz ryzyko samobójstwa, obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Znaczenie mają również niebagatelne koszty ponoszone przez budżet państwa z tytułu refundacji leków oraz wydatków systemu ubezpieczeń społecznych. Zatem poznanie uwarunkowań biologicznych, poznawczych i emocjonalnych zaburzeń depresyjnych jest kluczem do udoskonalenia stosowanych metod leczenia oraz oddziaływań psychospołecznych, co w dłuższej perspektywie posłuży zapewnieniu skutecznej odpowiedzi na wyzwania stojące przed zdrowiem publicznym.

Autorka rozprawy zdecydowała się na zbadanie korelacji ekspresji genów SIRT2-SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających. Jak dotąd nie opublikowano wyników żadnego badania, w którym poddano by analizie istnienie związków między poziomem ekspresji genów sirtuin a wynikami oceny funkcji poznawczych u chorych z takim rozpoznaniem. Nie

opublikowano również wyników badań, które obejmowałyby analizę potencjalnych związków między ekspresją sirtuin, a zakresem danych charakteryzujących przebieg kliniczny zaburzeń.

Cel badania jest zatem nowatorski, istotny naukowo, klinicznie i praktycznie. Jestem przekonana, że poszukiwanie przez Doktorantkę dowodów naukowych w obszarze etiologii zaburzeń depresyjnych nawracających, uwzględniających zarówno dane kliniczne, jak i molekularne otworzy nowe możliwości leczenia służące poprawie klinicznej, jak również jakości życia osób chorujących.

Przeanalizowane na podstawie literatury zagadnienia, szczególnie te, które dotyczą zaangażowania sirtuin w regulację procesów zapalnych w organizmie, ich udziału w regulacji neuroprzekaznictwa oraz znaczenia w epigenetyce posłużyły Autorce rozprawy do opracowania programu badań własnych.

II. Struktura formalna pracy

Struktura formalna pracy jest typowa. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z 92 stron tekstu, 20 tabel, 20 rycin, 8 załączników, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 156 pozycji piśmiennictwa. Na początku rozprawy Doktorantka umieściła objaśnienie stosowanych skrótów, co bardzo ułatwia czytanie tekstu, na końcu piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, załączniki i streszczenie pracy.

Rozprawa podzielona jest na 6 głównych części: wprowadzenie, założenie i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski. Przedstawienie uzyskanych wyników w formie ilustrującej realizację poszczególnych celów badawczych oraz w taki sam sposób dyskusji świadczy o precyzji warsztatu naukowego.

Autorka we wstępie rozprawy dokonała przeglądu wcześniejszych oraz aktualnych publikacji naukowych, których zakres ma istotne znaczenie dla badanego zagadnienia. Dla czytelnika, ze względu na unikalny cel podjętego badania, ma to duże znaczenie edukacyjne. Za szczególnie wartościowe uważam przedstawienie budowy i mechanizmu działania sirtuin: 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7. W tym miejscu podkreślam, że rozdziały wprowadzenia w temat badawczy opracowane są bardzo rzetelnie i przejrzysto.

Natomiast krytycznie oceniam zastosowany przez Doktorantkę sposób cytowania - w tekście podane są tylko numery pozycji piśmiennictwa. Jest to co prawda system przyjęty dla publikacji w niektórych czasopismach, ale moim zdaniem w pracy doktorskiej należałoby uwzględnić w tekście nazwiska cytowanych autorów, z podaniem daty publikacji.

W części materiału i metody Autorka rozprawy informuje o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej nr RNN/137/17/KE, nr RNN/303/18/KE oraz nr RNN/566/08/KB na przeprowadzenie badania. Przydatne byłoby, moim zdaniem, umieszczenie odnośnych dokumentów w pracy jako załączników.

Doktorantka do realizacji przyjętych celów wyłoniła dwie, zadowalające pod względem liczebności grupy badawcze: osób z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających (n=72) oraz osób zdrowych (n=74). Wykorzystana w badaniu metoda wpisuje się w nurt eksploracji baz danych. Szkoda, że Autorka nie podała bardziej szczegółowych informacji na temat baz klinicznych,

z których korzystała (np.: ich wielkości, zakresu, ciągłości) jak również lat, z których pochodzą dane zbierane od osób włączonych do badania.

W kolejnym podrozdziale pracy Doktorantka dokładnie przedstawiła charakterystykę demograficzną badanych i dokonała porównania rozkładu cech. Zastanawia mnie nieuwzględnienie w kryteriach wyłączających z badania współwystępowania uzależnienia od alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych. Czy ta zmienna była kontrolowana? Druga wątpliwość dotyczy oceny funkcji poznawczych osób badanych, przeprowadzonej przy pomocy testów psychologicznych w dniu przyjęcia do Kliniki. Jak Autorka sama podkreśla praktyka kliniczna wskazuje na dużą trudność w różnicowaniu zaburzeń funkcji poznawczych i depresji, a rozumiem, że u osób przyjmowanych do Kliniki z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających były one na tyle nasilone, że osoby te wymagały hospitalizacji.

Do oceny funkcji poznawczych Autorka rozprawy zastosowała następujące narzędzia:

- Test Stroopa (Stroop Color-World Interference Test),
- Skala Fluencji Słownej (Verbal Fluency Test),
- Test Łączenia Punktów Reitana A i B (Trail Making Test A & B),
- Symbole Cyfr z WAIS-R (Test Skali Bezsłownej Testu WAIS-R),
- SIE-T - Skala Inteligencji Emocjonalnej - Twarze,
- Kalifornijski Test Uczucia się Językowego (CVLT),
- Test płynności figuralnej Ruffa (RFFT),
- Test do badania funkcji komunikacyjnych prawej półkuli mózgu (RHLB),

Do oceny ekspresji wybranych genów na poziomie mRNA Doktorantka wykorzystwała następujące działania:

- izolacja całkowitego RNA,

- analiza jakości wyizolowanego RNA,
- odwrotna transkrypcja RT-PCR,
- reakcja Real-Time PCR.

Przy wnioskowaniu statystycznym za istotne statystycznie Autorka uznała wartości $p < 0,05$. Zmienne jakościowe przedstawiła jako liczby z odpowiednim procentem, zmienne ciągłe w postaci mediany wraz z wartościami minimalnymi i maksymalnymi oraz dolnego i górnego kwartyła (25-75 percentyl). Normalność rozkładu zweryfikowała testem Shapiro-Wilka, różnice pomiędzy grupami oceniła testem Mann-Whitney U test. W celu znalezienia zależności pomiędzy poziomem ekspresji sirtuin a innymi zmiennymi ciągłymi, Doktorantka przeprowadziła korelację Spearmana. W celu znalezienia powiązania pomiędzy występowaniem depresji a poziomem ekspresji sirtuin po adjustacji do wieku regresję liniową.

III. Struktura merytoryczna pracy

Doktorantka przedstawiła założenia i następujące trzy cele pracy:

- porównanie ekspresji genów sirtuin 2-7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi z ekspresją genów sirtuin wśród osób zdrowych;
- ocena czy istnieje korelacja między ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających;
- ocena czy istnieje korelacja pomiędzy ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a zmiennymi klinicznymi u chorych leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających.

Autorka zrealizowała założone cele badawcze w sposób rzetelny a uzyskane wyniki przedstawiła bardzo przejrzysto. Przeprowadziła dyskusję uzyskanych wyników szczegółowo i kompetentnie, co świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym. Ze względu na to, że wykonano, jak do tej pory jedno badanie nad ekspresją sirtuin 2-7 u chorych z zaburzeniami depresyjnymi (Abe i wsp., 2011) mogła wyniki dysertacji porównać jedynie z wynikami tej jednej pracy.

Z naukowego punktu widzenia niezwykle istotne znaczenie ma, moim zdaniem, wykazanie, że:

- ekspresja genów dla sirtuin 2-7 wśród chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi istotnie różni się od ekspresji tych genów wśród osób zdrowych;
- w grupie osób chorujących pomiędzy ekspresją genów dla sirtuin 2-7 a wybranymi zmiennymi klinicznymi (wiek, indeks masy ciała, nasilenie depresji w dniu wypisu ze szpitala i przebieg choroby) nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji.

W podrozdziale pracy pt.: Uwagi metodyczne Doktorantka wyjaśnia, dlaczego w badaniu pominęła analizę istnienia potencjalnego związku między stosowanym leczeniem a poziomem

ekspresji genów sirtuin oraz związku leczenia z wynikiem oceny funkcji poznawczych w dniu przyjęcia do Kliniki. Wyjaśnienia te są do zaakceptowania w pełnym zakresie.

W podrozdziale pt.: Podsumowanie Autorka pracy stawia przemyślane i cenne pytanie o to, czy poziom ekspresji genów sirtuin 3 i 6 może być przyczyną nasilenia depresji czy reakcją na jej nasilenie, a tym samym wskazuje punkt wyjścia do dalszych badań.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na niedociągnięcia redakcyjne: np.: literówka na str. 17 i dzielenie tabel - np.: nr 8, 10, 11. Przedstawianie uzyskanych wyników w tabeli, która umieszczona jest na dwóch stronach utrudnia zapoznanie się z całością.

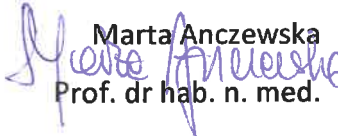
Wszystkie moje pytania i uwagi nie wpływają na ostateczną ocenę recenzowanej rozprawy, którą oceniam bardzo wysoko. Niewątpliwym jej walorem jest interdyscyplinarność, poszukiwanie nowych uwarunkowań w etiologii zaburzeń depresyjnych oraz nakład włożonej pracy.

Uważam, że przedstawioną pracę należy uznać za **wyróżniającą się**.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa pt.: *Ocena korelacji ekspresji genów SIRT2-SIRT7 oraz funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych nawracających* odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych oraz art.251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005 roku – stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego oraz dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej i umiejętności tworzenia warsztatu badawczego. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek

o dopuszczenie lek. med. Marii Filip do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa dn. 31. VIII. 2020r.


Marta Anczewska
Prof. dr hab. n. med.

